Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik des
Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. E.O. Riecken

»Bioverfügbarkeit von oralem Amoxicillin und Cefalexin sowie Pharmakokinetik des Cefotaxims bei Leberzirrhose«

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Markus Ruhnke
aus Berlin
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0044

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik des
Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. E.O. Riecken

"Bioverfügbarkeit von oralem Amoxicillin und Cefalexin sowie Pharmakokinetik des Cefotaxims bei Leberzirrhose"

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Markus Ruhnke

aus Berlin

Referent: Prof. Dr. H. Lode

Korreferent: Prof. Dr. W. Christ

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6.2.1985

1.	EINLEITUNG	6
1.1.	Historischer Abriß	6
1.2.	Chemotherapie und Leberzirrhose: Allgemeine, epidemiologische und funktionelle Aspekte	8
1.3.	Fragestellung	12
2.	MATERIAL UND METHODIK	14
2.1.	Experimenteller Aufbau	14
2.1.1.	Patienten I (Amoxicillin/Cefalexin)	14
2.1.2.	Patienten II (Cefotaxim)	15
2.2.	Versuchsablauf	16
2.2.1.	Cefalexin und Amoxicillin	16
2.2.2.	Cefotaxim	17
2.2.3.	Pharmazeutische Zubereitungen	18
2.2.4.	Gewinnung des Untersuchungsmaterials	19
2.2.4.1.	Blutproben	19
2.2.4.2.	Urinproben	20
2.3.	Agar-Diffusionstest	21
2.3.1.	Prinzip der Methode	21
2.3.2.	Praktische Ausführung	22
2.3.3.	Testlösungen	27
2.3.4.	Kritik der mikrobiologischen Methode	30
2.4.	Hochdruck-Flüssigkeit-Chromatographie (HPLC) von Cefotaxim (CTX)	31
2.4.1.	Prinzip der verwendeten Methode	32
2.4.2.	Praktische Durchführung	32
2.4.2.1.	Probenvorbereitung	32
2.4.2.2.	Chromatographische Bedingungen	34
2.4.3.	Analytische Zuverlässigkeit	34
2.4.4.	Kritische Beurteilung der Methode	35
2.5.	Pharmakokinetische Berechnungen	36
2.6.	Statistische Berechnungen	46
3.	ERGEBNISSE	47
3.1.	Einführung in die Ergebnisdarstellung	47
3.2.	Amoxicillin	48

3.2.1.	Gesamtergebnisse	48
3.2.2.	Patienten ohne Shunt-Operation	51
3.2.3.	Patienten mit Shunt-Operation	55
3.3.	Cefalexin	60
3.3.1.	Gesamtergebnisse	60
3.3.2.	Patienten ohne Shunt-Operation	61
3.3.3.	Patienten mit Shunt-Operation	67
3.4.	Cefotaxim	72
3.4.1.	Patienten (II)	72
4.	DISKUSSION	79
4.1.	Bioverfügbarkeit ("Bioavailability")	79
4.1.1.	Definition	79
4.1.2.	Wichtige Parameter der Bioverfügbarkeit	80
4.1.3.	Absorption von Pharmaka	84
4.1.4.	Einflußgrößen auf die Bioverfügbarkeit	86
4.1.4.1.	Medikamentbedingte Faktoren	87
4.1.4.2.	Patientenbedingte Faktoren	89
4.1.4.3.	Nahrung und Medikamente	91
4.2.	Allgemeine Charakteristik der Leberzirrhose mit ihren funktionellen und pathophysiologischen Auswirkungen	93
4.3.	Medikamentenstoffwechsel bei Lebererkrankungen	97
4.3.1.	Hepatische Biotransformation	101
4.3.2.	Hepatischer first-pass-Effekt	105
4.3.3.	Hepatische Clearance	108
4.3.3.1.	Hepatische Clearance und Halbwertzeit	110
4.3.3.2.	Leberdurchblutung und intrinsische Clearance	111
4.3.3.3.	Hepatische Clearance und Plasmabindung von Medikamenten	113
4.3.3.4.	Portokavale Shuntbildung	116
4.3.3.5.	Andere Einflußgrößen	117
4.3.4.	Pharmakokinetik von Antibiotika bei Lebererkrankungen	118

4.4.	Chemie, Mikrobiologie und Wirkungsweise von Amoxicillin, Cefalexin, Cefotaxim	120
4.4.1.	Amoxicillin	120
4.4.2.	Cefalexin	124
4.4.3.	Cefotaxim (HR 756)	127
4.5.	Pharmakokinetik	132
4.5.1.	Allgemeine Vorbemerkungen zum Vergleich pharmakokinetischer Studien	132
4.5.2.	Amoxicillin im Vergleich	134
4.5.3.	Cefalexin im Vergleich	151
4.5.4.	Cefotaxim	162
5.	ZUSAMMENFASSUNG	170
6.	LITERATURVERZEICHNIS	
7.	ANHANG: TABELLEN	

1. EINLEITUNG

1.1. Historischer Abriß

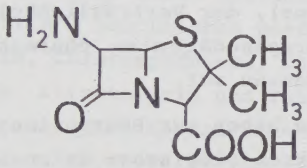
Die Verwendung von Pflanzenextrakten zur Behandlung von Infektionskrankheiten geht historisch sehr weit zurück. Von einigen alten Kulturen und Naturvölkern sind derartige traditionelle Behandlungsarten überliefert worden. So nutzten etwa die Chinesen vor ca. 2500 Jahren die Heilkraft von schimmelpilzbefallenem Sojabohnenquark für infizierte Wunden, und die peruanischen Indianer verwendeten Extrakte der Rinde des Chinabaumes zur Malariabehandlung. (57)

Eine wissenschaftliche Grundlage erhielt die Chemotherapie, Paul Ehrlich prägte diesen Begriff 1906, erst mit Beginn der systematischen Untersuchung von antimikrobiellen Substanzen gegen Ende des 19. Jahrhunderts.

Die Entwicklung der β-Laktam-Antibiotika nahm ihren Ausgang 1929 mit A. Flemings (68) Beobachtung über die antibakterielle Wirkung eines Schimmelpilzes (Penicillium Chrysogenum), der zufällig auf eine Staphylokokken-Kulturplatte geraten war. Über die Synthese reinen Penicillins 1940 durch Chain und Florey (69) gelang Batchelor und Mitarb. 1959 (11) die Isolierung der 6-Aminopenicillansäure (s. Abb. 1), welche die Grundstruktur der heute verwendeten Penicilline bildet.

Die Entdeckung der Cephalosporine geht auf G. Brotzu (34) zurück, der einen Pilzstamm (Cephalosporium acremonium) im Meerwasser vor Sardinien fand und daraus eine antibiotische Substanz isolierte. Abraham und Newton (1) gelang 1916 die Strukturaufklärung von Cephalosporin C, so daß die chemische Verwandtschaft von Penicillinen und Cephalosporinen als β-Laktam-Antibiotika aufgezeigt wurde. Ein Jahr später wurde mit Isolierung der 7-Aminocephalosporansäure (s. Abb. 1) die Grundstruktur der heute verwendeten Cephalosporine entdeckt (174). Die 7-Aminocephalosporansäure kommt im Gegensatz zur 6-Aminopenicillansäure nicht natürlicherweise vor.

6 - AMINOPENICILLANSÄURE



7 - AMINOCEPHALOSPORANSÄURE

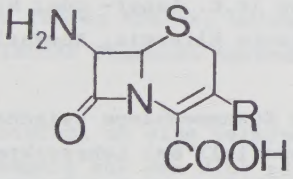


Abbildung 1 : Grundgerüste der β – Laktamantibiotika

1.2. Chemotherapie und Leberzirrhose: Allgemeine, epidemiologische und funktionelle Aspekte

Eine gezielte Chemotherapie setzt in der Regel die Kenntnis des zu bekämpfenden Erregers, des zu behandelnden Patienten und des auszuwählenden Chemotherapeutikums voraus. Bei der Anwendung von Chemotherapeutika treten nach der Erregeridentifikation und -lokalisation grundsätzliche Probleme der Wirksamkeit (Resistenz), der Verträglichkeit und Nebenwirkungen sowie des therapieadäquaten pharmakokinetischen Verhaltens dieser Substanzen auf.

In den letzten Jahren haben zur Beurteilung von Chemotherapeutika neben den mikrobiologischen Daten besonders pharmakokinetische Kriterien (Dissolution, Absorption, Distribution, Metabolisierung und Elimination) an Bedeutung gewonnen. Dost definierte 1955 Pharmakokinetik als quantitative Auseinandersetzung zwischen Organismus und einverleibtem Pharmakon (55). Darüberhinaus beeinflußt der zu behandelnde Patient die Wahl des entsprechenden Antibiotikums entscheidend durch sein Alter, Vorerkrankungen (z.B. Leber- oder Nierenerkrankungen), Schwangerschaft, bekannte Allergie, Abwehrlage und Ort der Infektion.

Allerdings sind diese Zusammenhänge zwischen Organkrankheit und Pharmakokinetik speziell bei Lebererkrankungen viel weniger bekannt als beispielsweise bei Nierenerkrankungen. Dies hängt insbesondere damit zusammen, daß bei Lebererkrankungen kein adäquater Parameter zur Beurteilung der hepatischen Medikamenteneliminationzur Verfügung steht. Dagegen kann bei Nierenerkrankungen von der Kreatininclearance weitgehend auf die renale Ausscheidung von Medikamenten geschlossen werden (273).

Da die Leber eine enorme biologische Reserve besitzt, können viele "Lebertests" normal ausfallen, wenn auch nur 15% des Leberparenchyms uneingeschränkt funktionieren (264).

Generell besteht die Vorstellung, daß man bei der Verordnung

von Arzneimitteln an leberkranke Patienten eher vorsichtig verfährt. Die Gefahr einer Chemotherapie bei vorgeschädigter Leber beruht bei einigen Substanzen zum einen auf deren Kumulation (z.B. Carbenicillin, Clindamycin oder Fusidinsäure) und zum anderen auf deren mögliche Leberschädigung (z.B. Tetrazykline). Leberschädigungen unterschiedlichen Ausmaßes (Leberzellschaden ohne/mit Ikterus, Zirrhose, Cholestase oder Transaminasenerhöhungen) durch bestimmte Chemotherapeutika sind bereits mehrfach beschrieben worden (54,152). Besonders für Carbenicillin, Chloramphenicol, Clindamycin, Rifampicin, INH, Sulfonamide, Streptomycin und Tetrazykline wird empfohlen, diese Substanzen bei Lebererkrankungen aus hepatotoxischen Gründen zu meiden (7,8,44,96,152,200,257,263).

Während die Hepatotoxizität von Chemotherapeutika seit vielen Jahren untersucht wird, wird dem Stoffwechselverhalten dieser Arzneimittel bei Lebererkrankungen erst seit ca. zehn Jahren größere Aufmerksamkeit geschenkt. Remmer, Klotz und Wilkinson gehörten zu den ersten Wissenschaftlern, die begannen systematisch nachzuweisen, daß Lebererkrankungen zu pathophysiologischen Störungen führen können, welche die Pharmakokinetik hepatisch eliminierter Pharmaka verändern (129,130,220,221, 272,273).

Es handelt sich hierbei um eine verminderte hepatozelluläre Kapazität, Medikamente aus dem Blut zu extrahieren, abzubauen oder in die Galle auszuscheiden, eine verringerte Leberdurchblutung, die Bildung intra- und extrahepatischer portosystemischer Shunts und die sowohl quantitativ als auch qualitative Veränderung der Serumproteine (206).

Medikamentkumulationen können besonders bei stark eingeschränkter Leberfunktion (Zirrhose) auftreten, wenn das jeweilige Chemotherapeutikum (z.B. Cefoperazon) über die Leber ausgeschieden wird oder wenn die Biotransformation der Substanz den zur Ausscheidung über die Niere erforderlichen Stoffwechselschritt darstellt bei zusätzlich herabgesetzter Nierenfunktion. Eine genaue Abschätzung der voraussichtlichen Kumulation

bei bekanntem Leberschaden ist jedoch im Einzelfall nicht möglich. Da die Einschätzung der Leberstoffwechselleistung vom Schweregrad der Lebererkrankung abhängt ist eine pathologisch-histologische Differenzierung der Lebererkrankungen in drei Gruppen zweckmäßig (5,28,51,130,274):

1. Cholestase
2. Hepatozelluläre Störungen
3. Zirrhosen

Nach Thaler wird die Leberzirrhose als ein knotiger Umbau des Leberparenchyms definiert, der mit Narbenbildung und einer Umwandlung des Gefäßapparates einhergeht (253). Obwohl bei der Zirrhose die Stoffwechselfunktionen der Leber am stärksten beeinträchtigt sind (274), steht der Untersucher vor der Schwierigkeit, daß gerade bei chronischen Lebererkrankungen wie der Zirrhose alle Formen der hepatischen Funktionsveränderungen auftreten können, die durch die üblichen "Lebertests" nicht unbedingt erfaßt werden. Somit können in einem Kollektiv von Zirrhosepatienten interindividuell und sogar individuell (je nach Untersuchungsbedingungen) durchaus sehr unterschiedliche pharmakokinetische Daten ermittelt werden. Dadurch wird es notwendig, den momentanen klinischen Schwerezustand einer Zirrhose (z.B. Aszites, Ikterus etc.) in seinem pathophysiologischen Gesamtbild zum Zeitpunkt der Untersuchung zu erfassen (227,272,278). Der Anteil an Patienten mit Leberzirrhose nimmt in vielen Ländern zu und hat sich in den letzten 20 Jahren etwa verzehnfacht(72). In Europa sterben ca. 100.000 Menschen pro Jahr an einer Leberzirrhose als Haupttodesursache (13). Aus US-amerikanischen Autopsiestatistiken geht hervor, daß auf 100.000 Todesfälle (verschiedene Ursachen) mehr als 40 Tote kommen, die primär auf Grund einer Zirrhose versterben (72). Nach einem WHO-Report von 1972 hat die Zirrhose als Haupttodesursache eine Rate von 45,1 auf 100.000 in West-Berlin, während sie in der Bundesrepublik nur bei 24,8 auf 100.000 liegt (72). Seit 1950 hat sich die Mortalität an Leberzirrhose in der BRD vervierfacht (146). Nach Herzerkrankungen, Krebs und

Unfällen steht die Leberzirrhose in US-amerikanischen Mortalitätsstatistiken von 1974 speziell für Männer von 35 - 54 Jahren an 4. Stelle (72). Der Krankheitsanteil von Zirrhosepatienten an einer gemischten inneren Krankenhausabteilung in der BRD wird auf 1 - 4% geschätzt (13).

15 - 30% der Fälle eines gemischt-internen Krankenguts sollen histologisch eine Fettleber überwiegend alkoholischer Ätiologie aufweisen (13). Üblicherweise erkranken mehr Männer als Frauen an einer Leberzirrhose (3:1). Das Häufigkeitsmaximum liegt im 5. - 7. Lebensjahrzehnt. Ätiologisch haben der Alkoholismus und die Virushepatitis die größere Bedeutung. Die Zahl jährlicher Neuzugänge an posthepatitischer Zirrhose in der BRD schätzt Kuntz auf 3000 (146). Eine kontinuierliche weitere Zunahme ist zu erwarten. Die Entwicklung einer posthepatitischen Zirrhose geht zeitlich schneller voran als die einer alkoholischen (72). Im Moment ist in der BRD mit etwa 1.000.000 Leberkranken zu rechnen (146). Hinzu kommt, daß unter ca. 5% der "gesunden" Bevölkerung noch bisher unbekannte Leberkranke vermutet werden.

Während heutzutage die häufigste Todesursache bei der Leberzirrhose die Ösophagusvarizenblutung (14 - 33%) und das Leberkoma (23 - 42%) darstellen (203), waren früher Sekundärinfektionen wie Pneumonien oder Tuberkulosen die häufigeren Todesursachen (13).

Diese Infektionen können heutzutage durch eine potente antibiotische und antituberkulostatische Therapie beherrscht werden.

Der therapeutische Einsatz von Antibiotika und Chemotherapeutika in allen Bereichen von Praxis und Klinik ist ein erheblicher Kostenfaktor geworden. Wie aus der DKM-Statistik von 1978 hervorgeht, sind Antibiotika und Chemotherapeutika im stationären Bereich mit 564 Mill. DM (BRD) die kostenintensivste Indikationsgruppe aller Medikamente geworden (53). Aus dem GKV-Arzneimittelindex wird ersichtlich, daß im ambulanten Bereich 1981 Antibiotika mit ca. 15,5 Mill. Ver-

ordnungen an 33. Stelle rangierten.

Beispielsweise gehört Amoxicillin zu den zehn am häufigsten verordneten Antibiotika in der Praxis (Clamoxyl^{R} an 7. Stelle, Amoxypen^{R} an 9. Stelle). Mit einem Umsatz von 40,8 Mill. DM liegen Clamoxyl^{R} und Amoxypen^{R} zusammen hinter Vibramycin^{R} (41,6 Mill. DM) an 2. Stelle der umsatzstärksten Antibiotika im ambulanten Bereich (291).

1.3. Fragestellung

Die Therapieempfehlungen zur Dosierung von Antibiotika resultieren in der Regel aus Daten, die bei jungen gesunden Probanden gewonnen wurden. Diese Ergebnisse berücksichtigen aber nicht die veränderte Stoffwechselsituation, wie sie bei Patienten mit Leberzirrhose vorkommen kann.

Es wurden die oralen β-Laktam-Antibiotika Amoxicillin und Cefalexin untersucht, da es sich um bewährte Substanzen besonders bei der Therapie von Atemwegs- und Harnwegsinfektionen handelt. Die bakterizide Wirkung von Amoxicillin erfaßt Keime wie β-hämolysierende Streptokokken, Pneumokokken, D-Streptokokken, Hämophilus infl., E. Coli u.a.. Cefalexin zeichnet sich aus durch eine gute bakterizide Wirkung vor allem gegen grampositive Keime wie Streptokokken, Pneumokokken oder Neisserien und einer schwächeren Aktivität im gramnegativen Bereich wie E. coli, Klebsiella-Spezies oder Proteus mirabilis. Der breite Einsatzbereich der oralen β-Laktamantibiotika Amoxicillin und Cefalexin und die schwer einschätzbare Stoffwechselsituation von Leberzirrhotikern ließen daher die folgende Frage sinnvoll erscheinen:

1) Ist auf Grund einer Leberzirrhose eine veränderte Bioverfügbarkeit von Amoxicillin und Cefalexin nachweisbar und welche Diskussionsansätze lassen sich für diese Veränderung finden?

Aus früheren Untersuchungen (29,244,254) ist bekannt, daß Cefalexin als Modellsubstanz einer fast vollständigen Resorp-

tion dienen kann, während Amoxicillin eine mittlere bis gute (60 - 75%) Bioverfügbarkeit bei gesunden Probanden aufweist. Die im Vergleich zu Amoxicillin und Cefalexin neuere Substanz Cefotaxim (CTX) findet seine Anwendung durch die allein mögliche i.v.-Applikation nur im stationären Bereich.

Das Wirkungsspektrum von CTX umfaßt Keime wie Streptokokken, Pneumokokken, Hämophilus infl., Klebsiella pneum., Proteus vulg. und wegen seiner β-Laktamase-Stabilität verschiedene Enterobakterien. Therapeutisch bietet sich CTX daher bei schweren Infektionen wie Sepsis, Pneumonien, Osteomyelitis oder Wund- und Gewebeinfektionen an. CTX wird im Körper metabolisiert. Als Stoffwechselorgan für die Bildung der drei bisher bekannten Metaboliten (DACM, M2, M3) wird die Leber diskutiert. Damit stellen sich folgende Fragen:

2) Muß man mit einem veränderten Stoffwechselverhalten und somit einer veränderten Pharmakokinetik von CTX bei vorgeschädigter Leber (Zirrhose) rechnen?

   Verändert eine Leberzirrhose die Bioverfügbarbeit von CTX und seiner Metaboliten?

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Experimenteller Aufbau

2.1.1. Patienten I (Amoxicillin/Cefalexin)

In dieser Arbeit wurde zwischen zwei Patientengruppen (I + II) unterschieden. Patienten der Gruppe I nahmen nur ambulant an der Amoxicillin- und/oder Cefalexin-Kinetik teil. Patienten der Gruppe II hingegen lagen zur Zeit der Untersuchung stationär im Klinikum-Steglitz und erhielten nur Cefotaxim intravenös. An dieser Studie nahmen ausnahmslos Patienten (I) teil, bei denen auf Grund einer makroskopisch-laparoskopischen und zum Teil histologischen Leberuntersuchung eine Leberzirrhose (s. Tab. 1 + 2), sei es alkoholischer (75%) oder posthepatischer (25%) Ätiologie, diagnostiziert worden war. Andere eher seltenere Verlaufsformen der Zirrhose wie die Hämochromatose, Wilson-Zirrhose oder primär biliäre Zirrhose u.a. konnten in dieser Patientengruppe nicht ermittelt werden. Ein Teil der Patienten (I) - insges. 11 - hatte sich im Zeitraum von 1979 - 81 einer portokavalen Shuntoperation im Klinikum-Steglitz unterzogen. Für diese Patienten war neben dem Laparoskopiebefund auch das Operationsprotokoll Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie. Die morphologische Diagnosestellung lag in der Regel 1 - 2 Jahre zurück, ohne daß damit auf die Dauer der Erkrankung geschlossen werden konnte. Seit ihrem letzten Aufenthalt im Klinikum-Steglitz besuchten fast sämtliche Patienten (I) regelmäßig die Lebersprechstunde der medizinischen oder chirurgischen Poliklinik. Für die Dauer der Untersuchung kamen die Patienten (I) ambulant in das Klinikum-Steglitz. Voraussetzung für die operierten und nicht-operierten Patienten war, daß sich sämtliche Versuchsteilnehmer in einer stabilen Phase ihrer Erkrankung befanden. Sämtliche Patienten hatten bereits mindestens einen Krankenhausaufenthalt wegen gastrointestinaler Symptomatik,

Ösophagusvarizenblutungen oder aus anderen Gründen hinter sich. Ferner wurden in die Versuche nur Patienten einbezogen, bei denen anamnestisch keine Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie bekannt war. Jeder Versuchsteilnehmer wurde vor Beginn der Untersuchung in Gegenwart von Zeugen über Art und Umfang der Studie sowie über mögliche Risiken unterrichtet und mußte seine ausdrückliche Einwilligung in die Untersuchung geben. Vor den Versuchen wurde von allen Probanden eine leberorientierte Labordiagnostik erstellt. An Laborparametern wurden Serum-Elektrophorese, Gesamt-Eiweiß, Kreatinin, SGOT, SGPT, Gamma-GT sowie alkalische Phosphatase ermittelt (s. Tab. 4 + 5).

2.1.2. Patienten II (Cefotaxim)

Für die neun Patienten der Gruppe II (s. Tab. 3), die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Behandlung im Klinikum-Steglitz befanden, galt im Prinzip ähnliches. Der grundsätzliche Unterschied der Patienten II gegenüber den Patienten I lag in dem Aktivitätszustand der Leberzirrhose. Sämtliche neun Patienten (II) waren wegen einer akuten Ösophagusvarizenblutung in die Klinik gekommen. Aszites und Zeichen einer portalen Hypertension waren bei allen Patienten (II) unterschiedlich ausgeprägt nachweisbar. Einige Patienten (II) hatten einen zum Teil starken Ikterus entwickelt (s. Tab. 7). Bei allen Patienten war die Leberzirrhose erst kürzlich mikroskopisch-histologisch gesichert worden. Zur Einschätzung der Leberzirrhose wurden folgende Kriterien in Betracht gezogen: Der Laparoskopiebefund mit zum Teil histologischer Bestätigung, der körperliche Status mit Befunden wie Aszites, Leberhautzeichen, Hepato- und/oder Splenomegalie und Gynäkomastie. Als Laborparameter wurden erstellt: Kreatinin, Blutbild, Serum-Elektrophorese, Gesamteiweiß, SGOT, SGPT, Gamma-GT, LAP, Alkalische Phosphatase, Cholinesterase, Bilirubin sowie ein Quicktest (s. Tab. 6 + 7). Auf Grund der

morphologischen Diagnostik sowie nach anamnestischen Angaben kam bei allen Patienten (II) nur eine alkoholische Ätiologie in Frage. Auch hier wurden in die Versuche nur Patienten einbezogen, bei denen anamnestisch keine feststellbare Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie vorlag. Die Versuchsteilnehmer wurden vor Testbeginn über Zweck und Risiken der Studie informiert und gaben in Gegenwart eines Zeugen ihre ausdrückliche Einwilligung dazu.

2.2. Versuchsablauf

2.2.1. Cefalexin und Amoxicillin

An den insgesamt vier Versuchstagen wurden bei insgesamt 17 Patienten (7 Frauen und 10 Männer) im Alter von 40 - 69 Jahren (Mittelwert: 54 Jahre) und einem Körpergewicht von 46 - 114,7 kg (Mittelwert: 76,9 kg - Medianwert: 74 kg) nach oraler Einnahme einer einmaligen Dosis von 500 mg Amoxicillin oder 1000 mg Cefalexin die Serumkonzentrationen bis zu 8 Stunden nach Einnahme sowie die Urinkonzentration bis zu 24 Stunden nach Einnahme gemessen. 500 mg Amoxicillin entsprechen 573,8 mg Amoxicillin-Trihydrat und 1000 mg Cefalexin entsprechen 1058 mg Cefalexin-Monohydrat. Von den insgesamt 17 Patienten nahmen 10 sowohl am Amoxicillin- als auch am Cefalexin-Versuch teil. Zwischen den einzelnen Versuchstagen lag ein Intervall von mindestens 8 Tagen.

Zunächst begannen wir am ersten Versuchstag mit 1000 mg Cefalexin bei 8 leberzirrhosekranken Patienten im Alter von 40 - 61 (Mittelwert: 53,8 J.) und einem Gewicht von 62 - 95 kg (Mittelwert: 77,5 kg). Am zweiten Versuchstag gaben wir wiederum 8 leberzirrhosekranken Patienten im Alter von 40 - 61 Jahren (Mittelwert: 53,4 J.) und einem Gewicht von 62,2 - 95 kg (Mittelwert: 74,3 kg) 500 mg Amoxicillin. Am dritten Versuchstag bekamen 6 Patienten mit Leberzirrhose und Zustand nach

portokavaler Shunt-Operation im Alter von 41 - 69 Jahren (Mittelwert: 52,5 J.) und einem Gewicht von 46,5 - 114,7 kg (Mittelwert: 83,6 kg) zwei Tabletten mit je 500 mg Cefalexin. Schließlich erhielten am vierten Versuchstag 5 Patienten mit Leberzirrhose und Zustand nach portokavaler Shunt-Operation im Alter von 41 - 69 Jahren (Mittelwert: 57,9 J.) und einem Gewicht von 46 - 101 kg (Mittelwert: 74,3 kg) eine Tablette mit 500 mg Amoxicillin (s. Tab. 8 - 15).

Die Versuchsteilnehmer schluckten die Antibiotika jeweils nüchtern um 8 Uhr morgens mit 50 ml Wasser. Anschließend wurden nach einem festgelegten Zeitprotokoll über 8 Stunden Blutproben entnommen. Nach zwei Stunden war die erste Nahrungsaufnahme in Form eines normalen Frühstücks (Kaffee, Brötchen,Butter, Käse und Wurst) gestattet. Zwischen den einzelnen Blutentnahmen brauchten die Patienten nicht im Labor zu bleiben. Die Flüssigkeitsaufnahme an dem Versuchstag war bis auf Alkohol beliebig gestattet.

Die ambulante Bedarfsmedikation (s. Tab. 37) der Patienten wurde an dem jeweiligen Versuchstag normal weitergeführt. In der Zeit bis zu 10 Tagen vor Versuchsbeginn nahm keiner der Patienten ein Antibiotikum ein.

Über Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Diarrhœ klagten zwei Patienten, die jedoch nach einem Tag wieder abklangen.

2.2.2. Cefotaxim

In einem anderen Versuchsteil wurde bei 9 Patienten (2 Frauen, 7 Männer) nach einmaliger Kurzinfusion über 10 Minuten von 2,0 g Cefotaxim die Serumkonzentrationen und die Urinausscheidungen mittels der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) bestimmt. Bei den 2 Frauen und 7 Männern handelte es sich um Patienten im Alter von 30 - 63 Jahren (Mittelwert: 46,7 J.) und einem Gewicht von 61 - 95 kg (Mittelwert: 73,1 kg) (s. Tab. 3). Die nüchternen Versuchsteilnehmer erhielten

morgens um 8 Uhr über eine neu gelegte periphere Verweilkanüle (Abbocath-T) mittels einer Perfusorpumpe (Braun-Melsungen) eine 10-minütige Kurzinfusion mit dem in 40 ml Aqua ad inj. frisch gelösten Cefotaxim. Bis zur neunten Blutentnahme nach zwei Stunden mußten die Patienten nüchtern bleiben und bekamen dann ihr Frühstück (Kaffee, Brötchen, Käse, Wurst und Butter) nachgereicht.

In der Zeit bis zu zehn Tagen vor Versuchsbeginn bekamen die Patienten keine weiteren Antibiotika. Die stationäre Medikation, die kontinuierlich weitergeführt wurde, ist aus der Tabelle 37 ersichtlich.

Während der Versuchszeit lagen die Patienten dieser Untersuchung überwiegend ruhig im Bett. Die Patienten selbst gaben keine Unverträglichkeitsreaktionen an. Die Patienten lagen mit unterschiedlich akuter Symptomatik auf der gastroenterologischen Abteilung des Klinikum-Steglitz (z.T.: starker Ikterus). Der unterschiedliche Krankheitszustand der einzelnen Patienten macht die Heterogenität dieser Gruppe deutlich (s. Tab. 6 + 7).

2.2.3. Pharmazeutische Zubereitungen

Folgende Antibiotikachargen kamen im Rahmen der Versuche bei den Patienten zur Anwendung:

1) Amoxicillin: Clamoxyl^{R} Kapseln zu 500 mg
Ch.-B.: 79 E 21 / 6561

Fa. Beecham-Wülfing, Neuss
Dosis: 1 Kapsel
Standard: Amoxicillin-Trihydrat,
assigned potency 83,7%
free acid (Aktivität)
Batch PA/1167
Beecham Research Laboratories

2) Cefalexin: Ceporexin^{R} Tabletten zu 500 mg
Ch.-B.: ODO56
Fa. Hoechst/Glaxo - Frankfurt a.M.
Dosis: 2 Tabletten
Standard: Cefalexin-Monohydrat
Aktivität von 930 mg/g
Lot-Nr.: X 1448

3) Cefotaxim: Claforan^{R} 2,O zur i.v. Infusion
mit 40 ml Aqua ad inject.
Ch.-B.: HO 83
Fa. Hoechst/Glaxo - Frankfurt a.M.
Dosis: 2,096 g Cefotaxim-Natrium-Salz
(Trockensubstanz) in
40 ml Aqua ad inj. aufgelöst

2.2.4. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

2.2.4.1. Blutproben

Aus einer Abbocath-T-Verweilkanüle (Firma Dt. Abbott) wurde nach Verwerfen der ersten 2 - 3 ml jeweils 6 - 8 ml Blut zur Konzentrationsbestimmung der Antibiotika im Serum nach folgendem Zeitprotokoll entnommen:

- Zuerst ein sog. Leerwert vor Präparateinnahme, um antibiotische Aktivität ausschließen, sowie
15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 360, 480 Minuten nach Applikation.

Für Cefotaxim wurde dieses Zeitprotokoll etwas abgeändert, da es sich um eine i.v. Gabe (mit schnellerer Distributionsphase) handelte:

- 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360 und 480 Minuten nach Applikation.

Diese Blutentnahmen wurden aus dem gegenüberliegenden Arm entnommen, in den die Infusion injiziert wurde.
Zur Erhaltung der Durchgängigkeit der Abbocaths wurde nach jeder Blutentnahme ca. 2 ml Liquemin-NACL-Lösung (1:20) injiziert.

In sterilen Kunststoffröhrchen (PPN 17/100 Firma Greiner, Nürtingen) wurde das Blut ca. 30 Minuten im Kühlschrank zur Gerinnung aufbewahrt, bevor in einer Zentrifuge (10 Minuten bei 3000 U/Min.) Blutformbestandteile und Serum getrennt wurden. Das Serum wurde anschließend sofort abpipettiert und spätestens nach 24 Stunden weiter verarbeitet. Diejenigen Proben, die nicht sofort verbraucht werden konnten, wurden bis zu ihrer Verwendung bei -20°C tiefgefroren. Die nicht verbrauchten Restproben wurden für eventuelle Wiederholungsbestimmungen zusammen mit den Standards bei -20°C tiefgefroren.

2.2.4.2. Urinproben

Unmittelbar vor Versuchsbeginn wurde von den Patienten eine Urinprobe zur Leerwert-Bestimmung abgegeben. Sämtliche Proben waren frei von antibiotischer Aktivität. Während der folgenden 24 Stunden sammelten die Patienten ihren Urin in drei verschiedenen Perioden:

1. Periode: Vom Zeitpunkt der Einnahme bis 6 Stunden danach
2. Periode: 6 - 12 Stunden nach Einnahme
3. Periode: 12 - 24 Stunden nach Einnahme

Für die Patienten, die Cefotaxim intravenös erhielten, waren vier Sammelperioden vorgesehen:

1. Periode: Von Infusionsbeginn bis 4 Stunden danach
2. Periode: 4 - 8 Stunden nach Infusion
3. Periode: 8 - 12 Stunden nach Infusion
4. Periode: 12 - 24 Stunden nach Infusion

Von den Urinportionen wurden die drei bzw. vier Einzelportionen sowie daraus die Gesamtmenge gemessen und protokolliert.

Nach Durchmischung der jeweiligen Urinportionen wurden ca. 10 ml Urin in sterile Kunststoffröhrchen abgefüllt, die sofort weiter verarbeitet wurden. Die nicht verbrauchten Restproben wurden für eventuelle Wiederholungsbestimmungen auch hier bei -20°C tiefgefroren.

2.3. Agar-Diffusionstest

2.3.1. Prinzip der Methode

Zur quantitativen Bestimmung der Antibiotika-Konzentrationen wurde der Agar-Diffusionstest zugrundegelegt (16,56,182,216). Hierbei wird das Antibiotikum gelöst und in einem definierten Bereich (Stanzloch, Zylinder oder Papierscheibchen feucht/trocken) auf die mit Bakteriensporen oder vegetativen Keimen besäte Agar-Platte gegeben. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Lochtest gewählt (216). Unter Bebrütung diffundiert die Substanz von diesem Auftragsort unter günstigen Bedingungen gleichmäßig nach allen Seiten. Es findet in einem bestimmten Bereich um den Auftragsort herum kein Wachstum statt, da die in den Agar eingesäten Testbakterien im Wachstum gehemmt werden. Diese sogenannten Hemmhöfe werden in ihrem Durchmesser gemessen. Über den Vergleich der Hemmhöfe der Probelösungen mit den Standardlösungen wird die Antibiotika-Konzentration berechnet. Die Größe des Hemmhofes hängt nach Klein (127), neben der Art des Antibiotikums, von folgenden Faktoren ab:

a) von der absoluten Menge der Flüssigkeit, die in das Loch gebracht wurde. Je mehr Flüssigkeit in dem Loch vorhanden ist, um so größer wird der Hemmhof.

b) von der Konzentration der in dem Loch befindlichen Flüssigkeit. Um so höher ihr Gehalt an Hemmstoff ist, um so größer wird der Hemmhof.

c) von der Agar-Schichtdicke. Ist bei gleicher Flüssigkeitsmenge und Konzentration die Agar-Schicht dick, so bleibt der Hemmhof klein; ist sie dünn, so wird er groß. Zeigt ferner die Schichtdicke auf derselben Platte Schwankungen, so wird der Hemmhof deformiert und entrundet.

d) von der Dichte der Einsaat. Je dichter die Einsaat ist, um so schneller wird die Rasenbildung erfolgen und um so kleiner werden die Hemmhöfe.

Ferner hat neben physiologischem Zustand und Art der Testkeime, sowie Zusammensetzung des Agars nach Reeves und Bywater (216) die Vordiffusionszeit eine besondere Bedeutung. Der Hemmhofdurchmesser vergrößert sich mit der Verlängerung der Diffusionsdauer vor Bebrütung der Platten im Brutschrank. Die Anwendung der Vordiffusion hängt von dem jeweils verwendeten Antibiotikum und den jeweiligen Testkeimen ab. Im allgemeinen erweist es sich als günstiger, Sporen als Impfmaterial zu verwenden, anstatt vegetative Bakterien.

Sporen sind temperaturunempfindlicher und können in den Agar bis zu 70°C ohne weiteres eingesät werden. Auf Grund der durch die erhöhte Temperatur erniedrigten Viskosität kann der Agar dann gleichmäßiger ausgegossen werden. Ferner lassen sich die Sporenbildner, wie vor allem Bacillus subtilis, für die meisten Antibiotika verwenden. Der überwiegende Anteil der Bioassays von Amoxicillin oder Cefalexin, die in der Literatur veröffentlicht wurden, verwendete Bacillus subtilis oder Sarcina lutea als Testkeime.

2.3.2. Praktische Ausführung

Als Nährmedium wurde ein 1,5%iger Difco Agar verwendet, der in der Nährbodenküche des Hygiene-Instituts der FU Berlin nach folgendem Rezept hergestellt wurde:

DIFCO AGAR 1,5%

Fleischextrakt	1,0%
Pepton	1,0%
Natriumchlorid	0,3%
$Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$	0,2%
Glukose	1,0%
Agar	1,5%
Leitungswasser	95,0%

Der pH-Wert des Agars lag in dieser Zusammensetzung bei 7,4. Im allgemeinen soll der pH-Wert des Agars möglichst dem pH-Wert des Standards und der Proben entsprechen (216). Um einheitliche Voraussetzungen zu haben, wurden quadratische Testplatten (Mast Diagnostica, Hamburg) verwendet, die aus einem 2 cm hohen Metallrahmen und einer 25 x 25 cm großen Bodenplatte aus planparallel geschliffenem Glas bestehen. Durch UV-Bestrahlung wurden die Platten vor Gebrauch sterilisiert und vor Beschichtung mit dem Agar vorgewärmt. Um eine auf allen Platten gleichmäßige Agarmenge und -schichtdicke zu erreichen, wurde für jede Platte eine genau abgemessene Menge von 100 ml Agar verwendet. Im Wasserbad wurde der Difco-Agar verflüssigt. Bei der Verwendung von Bacillus subtilis ATCC 6633 (mit 0,2 ml physiologischer NACL-Lösung 1:20 verdünnte Suspension) als Indikatorkeim wurde der Agar im Wasserbad bei 70°C besät. Bei Beimpfung des flüssigen Agars mit einer Sarcina lutea ATCC 9341-Suspension muß die Temperatur im Wasserbad auf 48°C eingestellt werden, da sonst eine Schädigung der vegetativen Bakterien zu erwarten ist. Der Sarcina-lutea-Stamm wurde in einer Übernachtkultur (Müller-Hinton-Bouillon, Difco, bei pH 7,4) jeweils frisch gezüchtet. Von dieser Kultur werden dann jeweils 0,2 ml pro 100 ml Agar verwendet. Nach diesem Verfahren betrug die Impfdichte nach Einsaat 7500 Bacillus-subtilis-Sporen sowie 7500 Sarcina-lutea-keime pro ml Agar.

Da es während des Ausgusses entscheidend mit darauf ankommt, eine gleichbleibende Agarschichtdicke zu erzielen, muß zum einen sehr zügig vorgegangen werden und zum anderen muß sich der Boden der Platte in absolut hozizontaler Lage befinden. Dies kann durch einen Nivellierungstisch aus Marmor (Firma Hübscher) erreicht werden, der mit drei Verstellerschrauben und einer Libelle waagerecht justiert wird. Auf diesen Tisch werden die Testplatten gelegt und mit dem jeweiligen Agar gleichmäßig begossen.

Da zum Teil Luftblasen in der Agarschicht auftreten, werden diese bei den mit Bacillus subtilis beimpften Platten durch rasches Abflammen mit dem Bunsenbrenner beseitigt.

Zur Unterdrückung des Oberflächenwachstums und somit zur Ausbildung klarerer Hemmhofränder werden die mit Sarc.lutea beimpften Platten nach Abkühlung des Nährmediums (ca. 30 Minuten) 10 Minuten lang mit UV-Licht bestrahlt. Der Abstand zwischen Platte und UV-Lampe (22 B, Fa. B.A. Kohler AG, Sterilair, Fällanden-Zürich) betrug 56 cm.

Der nächste wichtige Vorgang besteht im Ausstanzen der Löcher für die Probenfüllungen. Um das präzise Ausstanzen zu erleichtern wurden die Testplatten zur Härtung für ca. 1 Stunde im Kühlschrank aufbewahrt.

Anschließend wurden die Löcher mit einem Korkbohrer von 8 mm Durchmesser, der vor Gebrauch abgeflammt wurde, ausgestanzt. Die genaue Lage der Löcher ist durch eine Papierschablone (s. Abb. 2) bestimmt, die unter den durchsichtigen Plattenboden gelegt wird. Die ausgestanzten Agarscheibchen werden mit einem abgeflammten Skalpell herausgehoben. Um zu vermeiden, daß die einpipettierte Testflüssigkeit zwischen Glasboden und Agarunterseite ausläuft, muß man darauf achten, daß sich die Agarschicht beim Ausstanzen nicht löst. Bei völlig plangeschliffenen Glasplatten kommt dies praktisch nicht vor. Falls man beim Stanzen die Lochränder verletzt, muß man mit asymmetrischen und somit fehlerhaft ablesbaren Hemmhöfen rechnen.

Die Größe der Platte läßt die Aufbringung von 30 Löchern zu. Es wurde darauf geachtet - entsprechend der Schablone - , daß die Stanzlöcher nicht zu dicht beieinander lagen, damit sich die zu erwartenden Hemmhöfe nicht überlappen und schlecht ablesbar werden. Ferner lagen die Löcher nicht zu dicht an den Kanten und Ecken, um den sog. "Edge-Effect" (16) zu vermeiden, der falsch größere Hemmhöfe erzeugt.

In diese 30 Löcher wurden nach einem codierten Randomisierungsschema (s. Abb. 2) nach Reeves und Bywater (216) in dreifacher Ausführung fünf Standardlösungen und fünf Testlösungen eingefüllt. Der dreifache Ansatz einer Lösung auf der Testplatte in codierter und randomisierter Form soll größere Fehler vermeiden, die durch nichtrandomisierten Auftrag (z.B. nebeneinander liegender Ansatz) bei Dickenunterschied des Agars entstehen können.

Bei der praktischen Ausführung des Einpipettierens wurde in Anlehnung an Reeves und Bywater (216) derart verfahren, daß mit den Mikropipetten (Eppendorf 0,1 ml Mikropipette, Fa. Netzler und Hinz, Hamburg) kein definiertes Volumen einpipettiert wurde, sondern die Löcher jeweils bis zum Rand gefüllt wurden, um eventuelle Agar-Schichtdicken auszugleichen. Es steht die Idee dahinter, daß die jeweilige Füllungsmenge adäquat eine unterschiedliche Agar-Schichtdicke kompensiert. Die Proben wurden nicht tropfenweise aufgebracht, sondern indem die Pipettenspitze auf den Boden des ausgestanzten Agar-Loches aufgesetzt wurde und beim Ausdrücken bis zum Lochrand hochgezogen wurde. Nach Beschickung wurden die Platten abgedeckt und zur Vordiffusion 30 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Inkubation erfolgte für ca. 18 Stunden bei 37^{o}C in exakter horizontaler Lage im Brutschrank (Fa. Heraeus).

Mit einem Spezialablesegerät (Leebrook microbiological zonereader, Fa. Leebrook, scientific & electronic Eng. co. Ltd. Winchester Hampshire), das eine siebenfache Vergrößerung ermöglicht,

P_5	S_2	P_4	P_2	P_3
S_1	P_1	S_3	S_4	S_5
S_3	P_3	P_5	S_2	P_2
S_4	S_1	S_5	P_1	P_4
P_4	P_2	P_3	S_4	P_5
S_2	P_1	S_1	S_5	S_3

Abbildung 2 : Verteilungsmuster und Randomisierungscode der Standard (S 1–5) und Untersuchungsproben (P 1–5) bei drei–fachem Probenansatz

konnten die Hemmhöfe am nächsten Tag jeweils in zwei Durchmessern abgelesen werden.

Hierzu wurde jede Testplatte unter eine Optik gelegt (216), so daß die wachstumsfreien Zonen auf einem erleuchteten Bildschirm abgelesen werden konnten. Die Hemmhöfe wurden konsequent der Reihe nach abgelesen, wobei das codierte Randomisierungsschema ein selbstsuggeriertes Angleichen der jeweils drei Ansätze einer Probe verhindern soll. Die notierten Werte wurden nach einem eigens für diesen Zweck von Jendroschek (113) entwickelten Programm in einen Tischcomputer eingegeben, der die Umrechnung der Hemmhofdurchmesser in die jeweiligen Konzentrationen vornahm.

2.3.3. Testlösungen

Üblicherweise muß man in Vorversuchen den Empfindlichkeitsbereich der Teststämme und die Linearität der Dosis-Wirkungs-Kurven von Standardsubstanz und Proben prüfen. Einerseits kann man über die aus den Standardansätzen gewonnenen Ergebnisse auf die zu erwartenden Hemmhofdurchmesser schließen (Stanzlochabstand auf der Platte), andererseits ist die Bestimmung des Standard-Konzentrationsbereiches abhängig von der Konzentrationsspanne der Serum- und Urinspiegel und somit von der Art des Antibiotikums. Als Testsubstanzen für die Herstellung von Standardlösungen wurden verwendet:

1) Cefalexin: Lot-Nr. X1448, E. Lilly & Co.
Cefalexin-Monohydrat als Trockensubstanz in Ampulle von 100 mg analytischer Einwaage mit einem Aktivitätstiter von 930 mg/g

2) Amoxicillin: Batch PH/1167, Beecham research laboratories;
Amoxicillin-Trihydrat als Trockensubstanz, Assigned potency 83,7% free acid

Die Standardreihe wurde so gewählt, daß nur minimale Differenzen zwischen den Standard- und den zu messenden Serumkonzentrationen lagen.

Die Labortestsubstanzen wurden in frischem, gepoolten und antibakteriell aktivitätsfreien Humanserum (Klinikpool) gelöst (pH 7,4).

Für Amoxicillin und Cefalexin wurden je eine geometrische Verdünnungsreihe angelegt. Für Cefalexin wurde von einer Anfangskonzentration von 50 mg/l ausgehend, Verdünnungen mit Konzentrationen von 50 mg/l, 25 mg/l, 12,5 mg/l, 6,25 mg/l und 3,125 mg/l angesetzt. Dieser 5-Punkte-Standard wurde bei den Proben nach 45, 60, 90 und 120 Minuten angewendet. Für niedrigere Konzentrationen kamen entsprechende 5-Punkte-Standards mit Anfangswerten von 3,125 mg/l (8 Std.), 6,25 mg/l (15 Min., 4 Std., 6 Std.) und 25 mg/l (30 Min., 3 Std.) zur Anwendung.

Zur Bestimmung von Cefalexin-Monohydrat im Urin wurde mit dem entsprechenden Puffer (s. unten) die Standardverdünnungsreihe 50,0 mg/l, 25,0 mg/l, 12,5 mg/l, 6,25 mg/l und 3,125 mg/l hergestellt. Für den Amoxicillin-Assay wurde auf Grund der niedrigeren Konzentrationen eine Verdünnungsreihe mit Humanserum angesetzt, die erst bei 0,78 mg/l begann. Von 0,78 mg/l wurde über 0,39 mg/l, 0,195 mg/l, 0,098 mg/l auf 0,05 mg/l herunterverdünnt. Da die Serumproben zum Teil höhere Konzentrationen aufwiesen, wurden diese vor dem Ansatz je nach Probe bis 1:20 herunterverdünnt. Der niedrige Beginn der Verdünnungsreihe erlaubt noch eine Erfassung von sehr niedrigen Serumkonzentrationen. Zur Bestimmung von Amoxillin-Trihydrat im Urin wurde mit dem entsprechenden Puffer (s. unten) dieselbe Verdünnungsreihe wie beim Serum angelegt (0,78 mg/l; 0,39 mg/l; 0,195 mg/l; 0,098 mg/l; 0,05 mg/l).

Nachdem die einzelnen Harnmengen gemessen waren, wurden die einzelnen Proben mit einer Pufferlösung verdünnt. Da die

beiden Antibiotika Unterschiede in der Löslichkeit und Stabilität aufweisen, wurden verschiedene Pufferlösungen verwendet:

a) für die Bestimmung der Amoxicillin-Proben wurden 0,1 molarer Citratpuffer nach Sörensen mit einem pH-Wert 6,5 benutzt. Die Herstellung dieses Sörensen-Citrat-Puffers erfolgte durch Mischung von 54 ml Lösung A mit 46 ml Lösung B:

   Lösung A: 0,1 n Dinatriumcitrat + 200 ml 1 n NaOH, gelöst in 1000,0 ml Aqua dest.

   Lösung B: 0,1 n NaOH

b) dagegen wurde für die Bestimmung der Cefalexin-Proben ein 0,15 molarer Sörensen-Phosphat-Puffer mit einem pH-Wert von 7,0 aus 40 ml Lösung C und 60 ml Lösung D zusammengestellt:

   Lösung C: 9,078 g Monokaliumphosphat auf 1000,0 ml Aqua dest.

   Lösung D: 11,876 g Dinatriumphosphat in 1000,0 ml Aqua dest. gelöst.

Die Urinproben wurden unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den Vorversuchen mit dem jeweiligen Puffer wie folgt vorverdünnt.

Amoxicillin	0 - 6 Std.	1 : 4000
	6 - 12 Std.	1 : 500
	12 - 24 Std.	1 : 20
Cefalexin	0 - 6 Std.	1 : 200
	6 - 12 Std.	1 : 3
	12 - 24 Std.	Keine Vorverdünnung

Die Wahl der Vorverdünnung richtete sich primär nach der Dosierung und der Kinetik der jeweiligen Substanz. Mit der angegebenen Methodik lag die untere Nachweisgrenze (NG) im Serum für Amoxicillin bei 0,03 mg/l, für Cefalexin bei 0,3 mg/l.

Cefotaxim wurde nach der HPLC-Methode bestimmt (NG=0,5 mg/l).

2.3.4. Kritik der mikrobiologischen Methode

Bei der Bewertung des beschriebenen Bio-Assays zum quantitativen Nachweis von Antibiotika muß auf eine Reihe von Fehlermöglichkeiten geachtet werden. Außer der schon angesprochenen genauen Standardisierung der mikrobiologischen Arbeitsmaterialen (Testplatten, Agar-Chargen, horizontale Agar-Einbringung, gleichmäßige Agar-Dicke, konstante Teststamm-Einsaat, exakte Prädiffusionszeit, aktivitätsfreie Arbeitsmaterialen) muß besonders auf die Zusammensetzung des Standards hingewiesen werden. Der Bio-Assay beruht im Grunde auf einem Vergleich zwischen Standard- und Untersuchungsmaterial. Die beiden Proben müßten in absolut gleichem Milieu angesetzt werden. Bei Anlegung strengster Maßstäbe dürfte ein Serumspiegel nur an einem Standard gemessen werden, der im Leerserum desselben Patienten angesetzt wurde. Da dieses Vorgehen jedoch außerordentlich umständlich ist, kann es nicht immer durchgeführt werden. Auf Grund von Vorversuchen und der regelmäßigen elektrophoretischen Überprüfung des Klinikpoolserums ließen sich keine außerhalb der Fehlerbreite der Methode ($\pm$ 8,5%) liegenden Differenzen nachweisen (154). Somit erschien es gerechtfertigt, alle Standards in Leerserum des von Normalprobanden gewonnenen Klinikpools anzusetzen.

Zur Herstellung von Serumstandards sind nach den vorliegenden Mitteilungen (105) käufliche Humanseren verschiedener Firmen, Plasma aus Blutkonserven, mehrfach eingefrorene und aufge-

taute Seren sowie Humanalbuminlösungen nicht geeignet. Jede Serumspiegeluntersuchung, die nicht mit einem Standard aus frischem Serum oder Plasma einer Normalperson angesetzt wurde, dürfte mit schwer einzuschätzenden Fehlern behaftet sein.

Eine weitere Fehlerquelle taucht bei der Behandlung des Blutes direkt nach der Entnahme auf. Es ist erforderlich, das Serum innerhalb von maximal 2 Stunden abzuzentrifugieren und tiefzufrieren, da es sonst zu einem Abfall der Antibiotikumkonzentration kommen kann. Ferner darf nach dem Auftauen bis zum Aufbringen auf die Testplatte nur maximal 1 Stunde vergehen.

Eine andere Fehlermöglichkeit besteht in der zu weiten Entfernung der Testkonzentrationen von der Standardkurve. Auf Grund des Fick'schen Diffusionsgesetzes (63), wonach der Fluß der diffundierenden Moleküle dem Konzentrationsgefälle proportional ist, kann bei niedrigen Konzentrationen ein größeres Standard-Konzentrationsgefälle im Vergleich zu höheren Spiegeln beobachtet werden. In den vorliegenden Untersuchungen ist dieser Fehler durch die Erstellung von Vorversuchen und die entsprechende Wahl des Standards in den Hauptversuchen eingedämmt worden. Ähnliche Probleme treffen auch für die Bestimmung von Antibiotika-Konzentrationen im Urin zu. Hier werden üblicherweise durch Vorverdünnung mit der jeweiligen Pufferlösung der pH-Wert und die Ionenkonzentration an das Milieu der Standardlösung angeglichen.

2.4. Hochdruck-Flüssigkeit-Chromatographie (HPLC) von Cefotaxim (CTX)

Die Konzentrationen von Cefotaxim und seiner Metaboliten wurden im Labor von Prof. Borner (Institut für klinische Chemie und klinische Biochemie der FU Berlin) mit einer dort entwickelten Methode bestimmt (26).

2.4.1. Prinzip der verwendeten Methode

Das Serum wurde unmittelbar nach Eintritt der Gerinnung durch Zentrifugieren der Blutproben nach Zugabe eines Trennmittels (Sure-Sep, Fa. Goedecke) gewonnen. Anschließend wurde das Serum mit Acetonitril enteiweißt und mit einem inneren Standard (2-Hydroxyaethyl-Theophyllin) versetzt. Der eiweißfreie Überstand wurde an einer Kieselgelsäule getrennt, die mit einer organischen Matrix beschickt ist (sog. reversed phase chromatography). Die qualitative Bestimmung erfolgte durch fortlaufende Registrierung der Lichtabsorption mit einem UV-Photometer bei 254 nm (s. Abb. 3 + 4).

2.4.2. Praktische Durchführung

2.4.2.1. Probenvorbereitung

Ein Volumen Serum wird mit zwei Volumina Acetonitril, das 50 mg/l 2-Hydroxyaethyl-Theophyllin enthält, versetzt und gründlich gemischt. Nach 10 Minuten wird das ausgefällte Eiweiß durch Zentrifugieren (10 Min. x 3000 g) entfernt. Der Überstand wird mit einem gleichen Teil Acetat-Puffer versetzt und so schnell wie möglich analysiert. Die Urinproben werden mit Aqua dest. je nach Konzentration 1:1, 1:9 oder 1:20 vorverdünnt und anschließend mit einem gleichen Volumenanteil Acetat-Puffer verdünnt. 10µl des Überstandes wurden in das HPCL-Gerät injiziert.

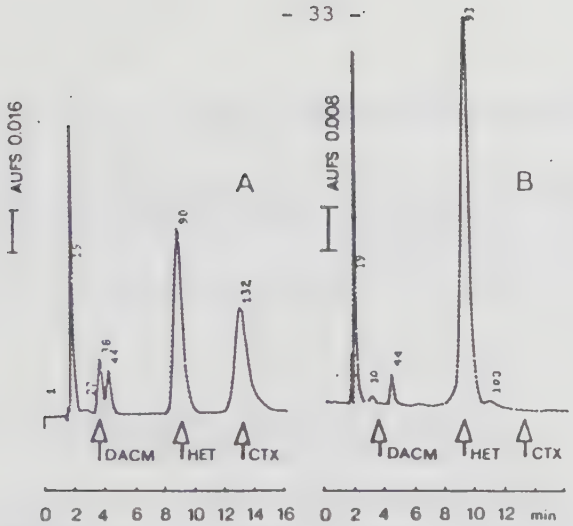


Abb.: 3

Serum eines Probanden nach einer Dosis von 1 g CEFOTAXIM i.v.
A. Serum, 5 min nach Injektion : DACM 11,2 mg/l CTX 69,0 mg/l
HET = Interner Standard
B. Serum A, nach Behandlung mit β– Laktamase

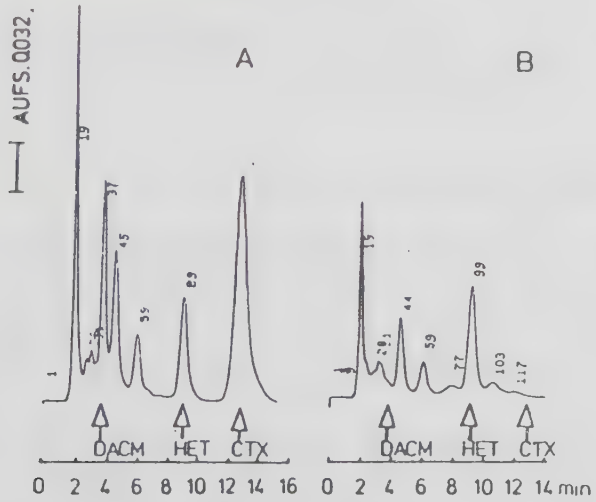


Abb.: 4

Urin eines Probanden nach einer Dosis von 1 g CEFOTAXIM i.v.
A. Urin, 0 – 3 nach Injektion, 1:10 verdünnt : DACM 950 mg/l – CTX 2800 mg/l
B. Urin, nach Behandlung mit β – Laktamase

Abbildung 3+4: Beispielhafte Chromatogramme von CEFOTAXIM mit der HPLC – Methode (Serum oben ; Urin unten)

2.4.2.2. Chromatographische Bedingungen

Mobile Phase:	A. Natrium-Acetat-Puffer (10 mmol/l) pH = 4,0 B. Acetonitril (Mischungsverhältnis 93 + 7 Volumenteile)
Injektor:	Rheodyne 7105, Probenvolumen 10µl
Pumpe:	Modell 2/2 (Perkin Elmer GmbH) Fließgeschwindigkeit 2 ml/Min.
Säule:	µ Bondapak C18 (Waters GmbH), 300 x 4 mm, Partikelgröße 10 µm, Raumtemperatur
Detektor:	LC 15 (Perkin Elmer GmbH) Die UV-Absorption wurde bei λ = 254 nm bestimmt Meßbereich 0.004 - 0.032 E
Integrator:	SP 4000 (Spectra Physics GmbH)
Berechnungsart:	Flächen, innerer Standard

Die Retentionszeiten betrugen für Desacetylcefotaxim 3,8 Min., für HET 9,3 Min. und für Cefotaxim 13,3 Min.

2.4.3. Analytische Zuverlässigkeit

Während der Entwicklung der Methode wurden folgende Kriterien der analytischen Zuverlässigkeit ermittelt:

Die untere Nachweisgrenze beträgt bei maximaler Empfindlichkeit des Detektors 0,5 mg/l. Der lineare Meßbereich liegt bei 200 mg/l.

Impräzision in Serie	c =	22,2 mg/l	VK = 4,5%
bei n = 10	c =	55,2 mg/l	VK = 3,1%
	C =	128,8 mg/l	VK = 1,6%

VK = Variationskoeffizient

Wiederfindung: Bei einer Konzentration c = 200 mg/l betrug die Wiederfindung 100,9%

Es wurden keine Interferenzen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Leberzirrhose festgestellt. Die Indentität von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim wurde durch enzymatischen Abbau mit β-Lactamase aus Bacillus subtilis Typ II (Sigma-Chemie) bestätigt (s. Abb. 3 + 4).

2.4.4. Kritische Beurteilung der Methode

Eine Beurteilung der analytischen Eigenschaft der HPLC muß vom Vergleich mit der bisher üblichen Standardmethode, dem Bioassay, ausgehen.

Die Empfindlichkeit der HPLC ist mit einer Nachweisgrenze von 0,5 mg/l geringfügig niedriger als die des Bioassays. Dagegen verteilt sich die Bezugskurve (Fläche als Funktion der Konzentration) über mindestens drei Dekaden und ist im Gegensatz zum Bioassay linear. Die Präzision der HPLC ist für Konzentrationen ab 10 mg/l deutlich besser. Extraktionsverfahren vor der Chromatographie und Wartungszustand des Chromatographen sind hierbei von entscheidendem Einfluß. Die HPLC ergibt gute Wiederfindungsraten um 100% im Zusatzversuch. Kritisch zu beurteilen ist die Spezifität der Methode. Bei gesunden Probanden macht die Identifizierung des Cefotaxims und seiner Metaboliten im Serum und Urin keine Probleme. Auch bei Patienten mit Leberzirrhose ergaben sich einwandfreie Trennungen. Mit Interferenzen ist jedoch prinzipiell zu rechnen bei Einnahme von Methylxantinen (Coffein, Theophyllin), gleichzeitiger Verabreichung von mehreren Medikamenten und bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Die HPLC erfordert einen relativ hohen Aufwand an Personal und Gerät und hat im Vergleich zum Bioassay eine geringere Probenkapazität. Die HPLC erlaubt jedoch als einzige Methode die simultane Analyse von aktiven und inaktiven Metaboliten.

2.5. Pharmakokinetische Berechnungen

Um eine Arzneimittelwirkung zu verstehen, kann man den Weg bis zur Reaktion am Wirkort in einen pharmazeutischen, pharmakokinetischen und einen pharmakodynamischen Prozeß unterteilen (s. Abb. 5 n. Seydel - 235 -).

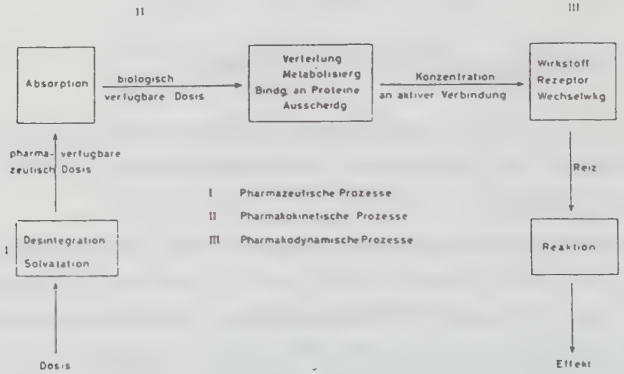


Abbildung 5: Reaktionsschema einer Arzneimittelwirkung (235)

Der in diesem Abschnitt diskutierte Begriff Pharmakokinetik wurde 1958 von Dost (55) eingeführt. Unter Pharmakokinetik versteht man die Lehre von der quantitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und einverleibtem Pharmakon, womit die Einwirkung des gesamten Organismus auf den Wirkstoff gemeint ist (78,172).

Es wird versucht, über mathematische Modelle (sog. Kompartiment-Modelle) diejenigen Mechanismen zu beschreiben, mit denen der Organismus das Pharmakon beeinflußt (78,85,226,261). Es wird eine Konzentrations-Zeit-Kurve der applizierten Substanz im Serum erstellt, die eine Resultante verschiedener Zeitprozesse darstellt, die im Körper stattfinden, wobei jede

Applikationsart (z.B. intra- und extravaskulär) ihr eigenes Zeitverhalten bedingt.

Die Einzelschritte von der Absorption bis zur Elimination lassen sich wie folgt aufgliedern (78,80,172):

1. Absorption

2. Distribution

2.1. Diffusion im Lösungsmittel

2.2. Diffusion durch Gewebs- und Gefäßmembranen

2.3. Transport durch das Blut (und/oder Lymphe)

2.4. a) Diffusion zu den für die pharmakologische Wirkung verantwortlichen Rezeptoren

b) gleichzeitig Diffusion in Flüssigkeitsräume, die dem Stoff auf Grund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften zugänglich sind. Diese Räume stellen neben dem Blut die wesentlichen Anteile des kinetisch faßbaren Verteilungsraumes dar. Die Größe des Distributionsraumes ist insbesondere vom Grad der Eiweißbindung der Substanz abhängig

c) Diffusion zu denjenigen Organen, in denen der Eliminationsprozeß stattfindet.

3. Bindung an Proteine

4. Elimination

4.1. Biotransformation

a) mikrosomale Metabolisierung in der Leber

b) nicht-mikrosomale Biotransformation (z.B. Leber, Magen-Darm-Trakt u.a.)

4.2. Renale Exkretion

a) glomeruläre Filtration, wobei bei Antibiotika mit starker Eiweißbindung nur der freie Teil glomerulär filtriert wird.

b) Tubuläre Sekretion

4.3. Biliäre und fäkale Exkretion

Das in dieser Arbeit verwendete 2-Kompartiment-Modell (s. Abb. 6 + 7) nimmt an, daß man den Körper in ein zentrales Kompartiment und ein peripheres Kompartiment aufteilen kann. Obwohl diese schematische Einteilung nicht unbedingt mit anatomischen Verteilungsräumen des Körpers übereinstimmt, stellt man sich vor, daß das zentrale Kompartiment Serum, Blutkreislauf und das Interstitium gut durchbluteter Organe (z.B. Herz, Leber und Niere) umfaßt, das periphere Kompartiment hingegen eher durch das Interstitium geringer durchblutete Organe wie Muskulatur, Haut oder Körperfett gebildet wird (85,133).

Dieses 2-Kompartiment-System charakterisiert die Passage eines Medikamentes in das und aus dem System sowie den Transfer zwischen den Kompartimenten, wobei Teilprozesse wie Invasion und Elimination über definierte Konstanten ermittelt werden können.

Der Verlauf der Serumkonzentrationskurve eines Medikamentes wird in die beiden gegenläufigen Teilprozesse Invasion und Elimination aufgeteilt, die mathematisch bei extravaskulärer Applikation in biexponentieller Form verläuft.

Hier wird die Invasion definiert als:

$$Y_{(t)I} = Y_o \cdot (1 - e^{-k_1 t}) \qquad (1)$$

Die Elimination wird definiert über

$$Y_{(t)E} = Y_o \cdot e^{-k_2 t} \qquad (2)$$

Beide Prozesse zusammen lassen sich über die sogenannte Bateman-Funktion formulieren (s. Abb. 8), die ursprünglich zur mathematischen Beschreibung des Zerfalls einer radioaktiven Muttersubstanz in eine ebenfalls radioaktive Tochtersubstanz formuliert wurde (78):

$$Y_{(t)} = Y_o \cdot \frac{k_1}{k_1 - k_2} \cdot (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}) \qquad (3)$$

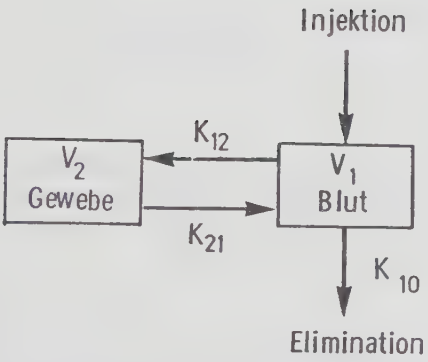


Abbildung 6 : Zweikompartmentmodell für intravasale Applikation (49)

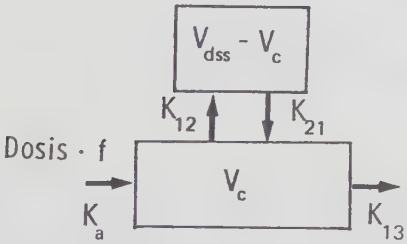


Abbildung 7 : Zweikompartmentmodell für die extravasale Applikation (49)

Die Bateman-Funktion entspricht dem pharmakokinetischen Grundmodell eines 1-Kompartiment-Modells.

Bei intravaskulärer (intravenöser) Applikation läßt sich mit der Kurve I die reine Invation und mit der Kurve E die reine Elimination darstellen (s. Abb. 8). Üblicherweise werden bei i.v.-Gaben von Substanzen die Konzentrationsmessungen erst nach Injektions- bzw. Infusionsende begonnen, so daß die Serumkonzentrationsverläufe der Kurve E entsprechen (s. Cefotaxim Abb. 23).

Die Kurve E + I in der Abbildung 8 stellt den experimentellen Serumkonzentrationsverlauf einer Substanz nach extravaskulärer (oraler) Applikation dar, wobei die Substanz in das Blut übertritt und sofort eliminiert wird.

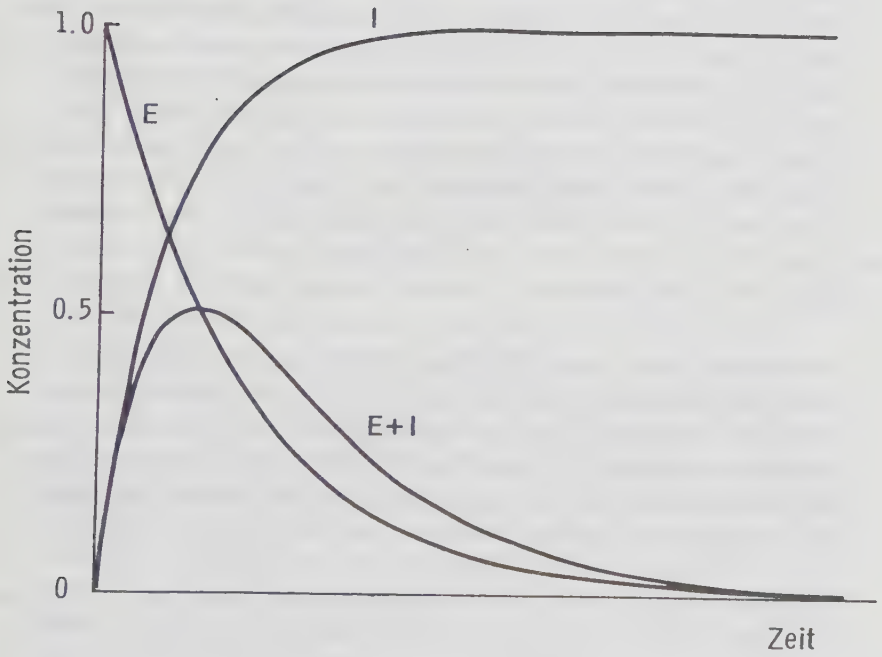
Diese Funktion (s. Gleichung 3) berücksichtigt allerdings nicht die Füllungs- und Entleerungsvorgänge im Magen-Darm-Trakt. Durch diese Vorgänge gestaltet sich die Invasionsphase komplexer (141). Die zeitliche Verzögerung (lag time) bis zum Eintreffen der Substanz am Resorptionsort bei oraler Gabe wird als $t' = t-t_o$ berücksichtigt. Die derart modifizierte Gleichung lautet (136,137,154):

$$Y_{(t)} = Y_o \cdot \frac{k_1}{k_1 - k_2} \cdot (e^{-k_2(t-t_o)} - e^{-k_1(t-t_o)} \qquad (4)$$

Um der Annahme eines 2-Kompartiment-Modells gerecht zu werden, wie es für Amoxicillin, Cefalexin und Cefotaxim zu Grunde gelegt worden war, wurden Funktionen angewendet, die von Ritschel (225,296) für die Beschreibung eines sogenannten offenen 2-Kompartiment-Modells entwickelt worden waren.

Ritschel beschreibt die i.v. Applikation nach der Funktion:

$$C_p(t) = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} \qquad (5)$$



(nach Gladtke und von Hattingberg)

Abbildung 8 : Darstellung der BATEMAN – Funktion im linearen Maßstab

E : reine Elimination
I : reine Invasion
E + I : Kurvenverlauf bei gleichzeitig stattfindender Invasion und Elimination

(aus : Gladtke E., von Hattingberg H.M. , Pharmakokinetik , Springer – Verlag 1973)

und die extravaskuläre Applikation nach der Funktion:

$$C_p(t) = B \cdot e^{-\beta t} + A \cdot e^{-\alpha t} - C_p^o \cdot e^{-k_a t} \qquad (6)$$

wobei $C_p(t)$ die Serumkonzentration (mg/l) zur Zeit t (Min.) und A, B, α, β und k_a (s. Seite 46) sogenannte Hybrid-Konstanten zur Kalkulation der pharmakokinetischen Sekundärkonstanten bedeuten. Aufbauend auf einem von Koeppe und Hoeffler (137) auf einem Digitalrechner (IBM 1800) mit angeschlossenem Plotter entwickelten EDV-Programm in Fortransprache, setzten Koeppe und Hamann (136) zunächst die Gleichung 4 in eine Fortranschreibweise mit vier Sekundärkonstanten (P1 - P4) um:

$$Y_{(t)} = P1 \cdot P3/(P3 - P2) \cdot (EXP(-P2 \cdot (T-P4) - EXP(-P3 \cdot (T-P4))) \qquad (7)$$

In dieser Arbeit kamen entsprechend den von Ritschel (296) in den Gleichungen 5 und 6 formulierten Funktionen eine von Koeppe in den Programmen LØ2 (i.v.) und LØ3 (oral) modifizierte Fortranschreibweise zur Anwendung (135). Entsprechend der obigen Gleichung 5 für i.v. Applikation lautet die Fortranformulierung mit vier Parametern (P1 - P4):

$$Y_{(t)} = P1 \cdot (EXP - P2 \cdot T) + P3 \cdot (EXP - P4 \cdot T) \qquad (8)$$

Die Gleichung 6 für orale Applikation wurde von Koeppe im Programm LØ3 modifiziert:

$$Y_{(t)} = A \cdot (e^{-\alpha t'} + B \cdot e^{-\beta t'} - (1 + B) \cdot e^{-k_a t'}) \qquad (9)$$

Dementsprechend kam eine Fortranschreibweise mit sechs Parametern zur Anwendung, die gegenüber Gleichung 8 um P5 (k_a) und P6 (lag time) ergänzt wurde (detaillierte Erklärung s. Seite 46):

$$Y_{(t)} = P1 \cdot (EXP\ (-P2 \cdot (T - P6)) + P3 \cdot EXP\ (- P4 \cdot (T - P6)) - (1 + P3) \cdot EXP\ (-P5 \cdot (T - P6))) \quad (10)$$

Allen Computerprogrammen ist gemeinsam, daß eine Regressionsanalyse erstellt wird, die auf Evolutionsstrategie beruht, um stärker vom Regressionsmodell abweichende Einzelwerte noch einzubeziehen (136). Um mit dem jeweiligen Programm günstige Startwerte zur Eingrenzung der Parameterbereiche (P1 - P6) einzugeben, wurden vorher die Hybridkonstanten (A, B, Cβ,α und β) nach einer von Ritschel (225,296) beschriebenen Methode berechnet. Diese Bestimmung erfolgte nach der sogenannten Abschäl- oder Residualmethode über eine zeichnerische Darstellung der Serumkonzentrationskurven im halb-logarithmischen Maßstab. Zur Verbesserung dieser Startwerte und zur Minimierung der Fehlerquadratsummen wurden selbstoptimierende Algorithmen einprogrammiert. Ausgehend von den Startwerten der Parameter wählt der einfache Algorithmus mit Hilfe eines Zufallsgenerators unabhängig sowohl Parameter und Iteration als auch Variationsrichtung (136). Mit den neuen Parametern wird der Funktionsverlauf berechnet und mit den Meßpunkten, die vorher auf Lochkarten eingeben werden, verglichen. Falls sich ein im Vergleich zum Vorversuch günstigeres Ergebnis zeigt, was über die geringere Fehlerquadratsumme abgeschätzt wird, wird der neue Parameter als Eingangswert benutzt. Mit dem Zeilenausdruck wird erst nach der 100. Iteration begonnen. Die letzte Zeile wird erst nach weiteren 10.000 Iterationen gedruckt (135,136).

Die Programme LØ2 und LØ3 erwarten, daß sich die eingegebenen Konzentrationen auf mg/l beziehen und auf ein Vergleichsgewicht von 70 kg berechnet wurden. Bei dem Programm LØ2 ist die Infusionsdauer mit einzugeben, die entsprechend der Methode von Loo und Riegelmann (296) bei Berechnung der kinetischen Daten berücksichtigt wird.

Über die oben beschriebene Regressionsanalyse wurden die unten

zusammengestellten pharmakokinetischen Parameter ermittelt. Für Cefotaxim wurden das totale Verteilungsvolumen im "steady state" (V_{dss}), das Verteilungsvolumen in der β-Phase ($V_{d\ Area}$), die totale Clearance (Cl_{tot}) und die renale Clearance nach folgenden Gleichungen bestimmt:

$$V_{dss} = \frac{K_{12} + K_{21}}{K_{21}} \cdot V_c \quad (l/100\ kg) \tag{11}$$

$$V_{d\ Area} = V_{dss} + \frac{K_{12} - \beta}{K_{21}} \cdot V_c \quad (l/100\ kg) \tag{12}$$

$$Cl_{tot} = \frac{K_{El} \cdot V_c}{60} \quad (ml/Min) \tag{13}$$

$$Cl_{ren} = \frac{F_{el}}{AUC_{tot}} \quad (ml/Min.) \tag{14}$$

V_c (s. auch Abb. 7) entspricht dem Volumen (l) im zentralen Kompartiment (= Plasmavolumen) und F_{el} dem im Urin ausgeschiedenen Anteil der verabreichten Dosis (mg). Auf diese Weise wurden die pharmakokinetischen Parameter und die Serumkurven auf der Anlage Control-Data Cyber 172 der Zentralen Datenverarbeitung der Freien Universität Berlin bestimmt.

Im einzelnen wurden folgende pharmakokinetischen Parameter bestimmt (s. Abb. 6 + 7):

$Y_o=A+B=C_{po}$	= fiktive Anfangskonzentration	(mg/l)
Y_{max}	= maximale Serumkonzentration	(mg/l)
T_{max}	= Zeitpunkt, an dem Y_{max} erreicht wird	(min)
$HWZA=T_{50\%\alpha}$	= Invasionsserumhalbwertzeit	(min)
$HWZB=T_{50\%\beta}$	= Eliminationsserumhalbwertzeit	(min)

K_a = Absorptionskonstante; entspricht der Geschwindigkeit der Absorption (min^{-1})

$K_{13}=K_e$ = Eliminationskonstante bei extravaskulärer Applikation (min^{-1})

$K_{10}=K_e$ = Eliminationskonstante bei intravenöser Applikation (min^{-1})

K_{12} = Verteilungskonstante für Transfer vom zentralen zum peripheren Kompartiment (min^{-1})

K_{21} = Verteilungskonstante für Transfer vom peripheren zum zentralen Kompartiment (min^{-1})

AUC = "Area under the curve" = Fläche unter der Serumspiegelkurve; entspricht dem Dosisumsatz pro Zeiteinheit (h·mg/l)

lag time = Absorptionsverzögerung bei extravasaler Applikation (min)

V_{dss} = Verteilungsvolumen der Substanz im "steady state" bei intravenöser Applikation (l/100 kg)

$V_{d\ Area}$ = Verteilungsvolumen der Substanz in der β -Phase bei intravenöser Applikation (l/100 kg)

Cl_{tot} = Serumclearance; stellt einen direkten Index für die Substanzelimination aus dem zentralen Kompartiment dar (ml/min)

Cl_{ren} = Renale Clearance (ml/min)

Cl_{met} = Metabolische (hepatische) Clearance (ml/min)

Parameter der Programme LØ2 und LØ3 für offene 2-Kompartiment-Modelle (135):

P1 = A = sog. "Intercept term"; willkürliche Konzentration bei Kreuzung der α-Phasengerade mit der Ordinate (mg/l)

P2 = α = Neigung der Serumkonzentrationskurve während der Distribution, α-Elimination (min^{-1})

P3 = B = sog. "Intercept term"; willkürliche lineare Verlängerung der β-Phase zur Ordinate (mg/l)

P4 = β = β-Elimination; Neigung der Serumkonzentrationskurve während der Eliminationsphase (min^{-1})

P5 = K_a = Absorptions- oder Invasionskonstante (min^{-1})

P6 = Absorptionsverzögerung (lag time) (min)

Das Programm LØ2 hat mit den Parametern P 1 - P 4 gearbeitet, das Programm LØ3 mit den Parametern P 1 - P 6.

2.6. Statistische Berechnungen

Statistische Berechnungen wurden nur bei den beiden oral verabreichten Antibiotika Amoxicillin und Cefalexin angestellt, da für diese Substanzen in demselben Labor unter den gleichen Versuchsbedingungen ermittelte Daten von gesunden Probanden vorlagen, die einen statistischen Vergleich zuließen.

Es wurden zwei Aspekte berücksichtigt. Zum einen sollte analysiert werden, inwieweit signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen (Zirrhose ohne Shunt-Operation und Zirrhose mit Shunt-Operation) feststellbar sind. Zum anderen wurden diese beiden Kollektive von Zirrhosepatienten mit jungen gesunden Probanden nach Gabe von jeweils des gleichen Antibiotikums auf signifikante Unterschiede überprüft. Als statistisches Prüfverfahren diente der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U-Test) für zwei unverbundene Stichproben. Da die für den t-Test erforderliche Voraussetzung der Gauß'schen Normalverteilung nicht erfüllt ist, wurde der Wilcoxon-Test verwendet, der "verteilungsfrei" arbeitet, d.h. keine Voraussetzungen an die Verteilung der Daten stellt. Ein Unterschied wurde dann als signifikant bezeichnet, wenn die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit (2p) unterhalb 0,1 (10%) lag. Zur Festlegung des Signifikanzniveaus wurde die Documenta-Geigy-Tabelle benutzt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Einführung in die Ergebnisdarstellung

Aus den Tabellen 1 - 3 gehen Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Dosierung pro kg Körpergewicht, Diagnosestellung auf Grund von Laparoskopie und zum Teil Histologie sowie die wahrscheinliche ätiologische Ursache für die Leberzirrhose der einzelnen Patienten (I + II) hervor. In den Tabellen 8 - 17 sind die individuellen Serumkonzentrationen mit den Mittelwerten und den jeweiligen Standardabweichungen nach oraler Gabe von Amoxicillin 500 mg (Tab. 8 - 11), Cefalexin 1000 mg (Tab. 12 - 15) und nach intravenöser Kurzinfusion von 2 g Cefotaxim (Tab. 16 + 17) dargestellt. Die Tabellen 9, 11, 13 und 15 enthalten die auf ein fiktives Vergleichsgewicht von 70 kg umgerechneten Serumkonzentrationen von Amoxicillin und Cefalexin. Falls es im Text nicht anders erläutert wird, beziehen sich die jeweils hinter den Serumkonzentrationen in Klammern gesetzten Zahlen auf dieses Vergleichsgewicht von 70 kg. Für die Abbildung von Serumkonzentrationsverläufen wurden in der Regel Originalkonzentrationen verwendet. Die Serumregressionskurven in den Abb. 11, 13, 18 und 20 jedoch wurden aus abgeleiteten Konzentrationen gebildet, d.h. auf ein Vergleichsgewicht von 70 kg umgerechnet.

Die Antibiotikakonzentrationen während der drei bzw. vier Urinsammelperioden gehen aus den Tabellen 18 - 25 hervor. Die Tabellen 26 - 31 zeigen die pharmakokinetischen Parameter, die durch Berechnung nach den von Koeppe und Hamann (135,136) entwickelten Programmen ermittelt wurden. Diese Programme arbeiten mit auf 70 kg umgerechneten Werten. Die individuellen Serummaximalkonzentrationen von Amoxicillin und Cefalexin sind in der Tabelle 32 zusammengestellt. In den Tabellen 33 - 35 (s. die Seiten 138,149,153) sind die Mittelwerte der Serumkonzentrationen und die Mittelwerte einzelner pharmakokinetischer Parameter von Amoxicillin und Cefalexin mit

Ergebnissen von Normalprobanden vergleichbar (s. i. Tab. 33 - 35). In Tabelle 36 (s. Seite 150) stehen die mittleren Urinkonzentrationen der Patienten. Die laufende Medikation der Patienten die an dem Cefotaxim-, Amoxicillin- und/oder Cefalexin-Versuch teilnahmen, ist in der Tabelle 37 aufgelistet (s. Anhang).

Bei allen Patienten wurde durch Bestimmung eines sogenannten Leerwertes vom Serum und Urin vor Einnahme der Antibiotika eine etwaige antibiotische Aktivität in Serum oder Urin ausgeschlossen, die zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt hätte.

3.2. Amoxicillin

3.2.1. Gesamtergebnisse

Die von den zwei Patientengruppen (Patienten mit Leberzirrhose mit/ohne Shunt-Operation) bei insgesamt 13 Patienten gewonnenen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen. Bereits nach 15 Minuten ließen sich durchschnittlich 0,68 $\pm$ 1,2 mg/l (0,79 $\pm$ 1,6 mg/l) Amoxicillin messen (s. Tab. 33). Über 6,7 $\pm$ 4,0 mg/l (7,02 $\pm$ 3,9 mg/l) nach 60 Minuten stieg die Konzentration auf 8,2 $\pm$ 2,8 mg/l (8,39 $\pm$ 2,5 mg/l) nach 120 Minuten, die der durchschnittlichen Maximalkonzentration entsprach.

Mit 3,25 $\pm$ 1,7 mg/l (3,22 $\pm$ 1,2 mg/l) nach 4 Stunden fiel die Serumkonzentration langsam über 1,27 $\pm$ 0,9 mg/l (1,22 $\pm$ 0,6 mg/l) nach 6 Stunden auf 0,5 $\pm$ 0,4 mg/l (0,48 $\pm$ 0,3 mg/l) nach 8 Stunden ab. Die pharmakokinetische Analyse dieser Daten ergab, daß mit einer Absorptionskonstanten K_a von 0,028 $\pm$ 0,012 $Min.^{-1}$ nach durchschnittlich 105,4 $\pm$ 43,9 Min. ein maximaler Serumspiegel von 8,5 $\pm$ 2,9 mg/l Amoxicillin erreicht wurde (s. Tab. 35). Die Eliminationshalbwertzeit der Beta-Phase (HWZB)

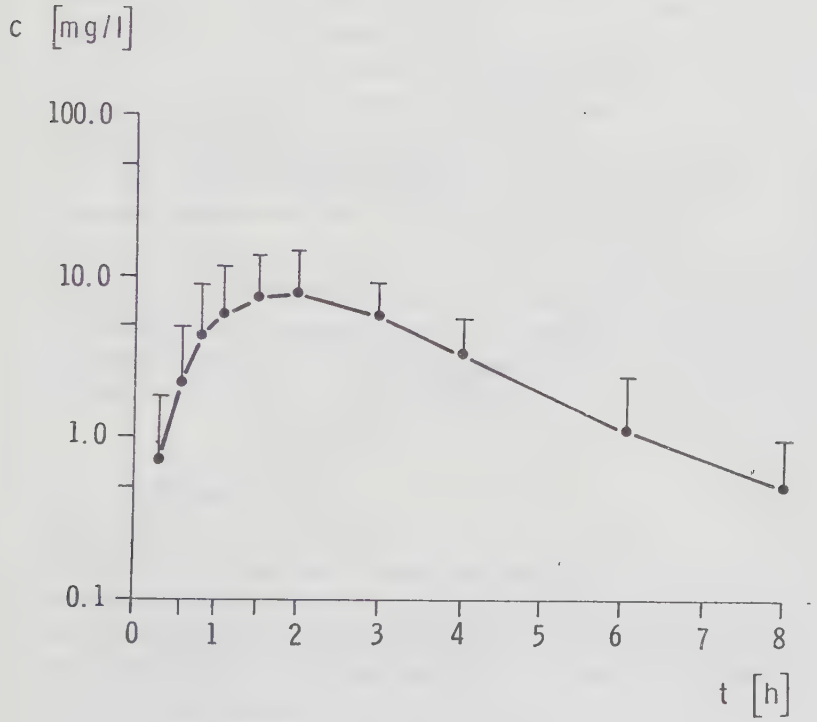


Abbildung 9 : Mittlere Serumkonzentrationen von AMOXICILLIN nach oraler Nüchterngabe von 500 mg AMOXICILLIN bei insgesamt 13 Patienten mit Leberzirrhose ohne/mit Shunt-Operation

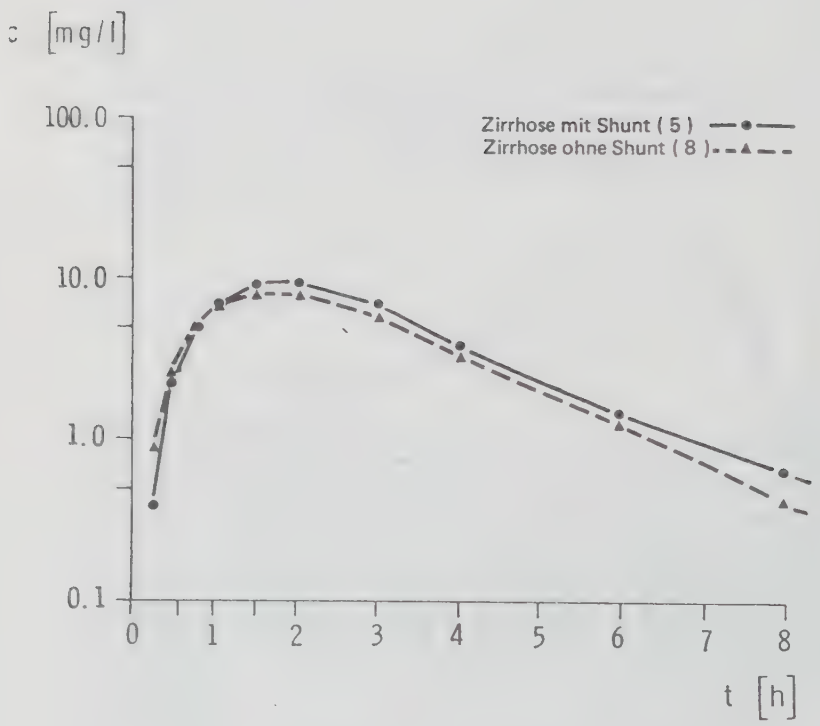


Abbildung 10 : Gegenüberstellung der Serumkonzentrationskurven der Mittelwerte von AMOXICILLIN nach oraler Nüchterngabe von 500 mg AMOXICILLIN bei 8 Patienten mit Zirrhose ohne Shunt-Operation und 5 Patienten mit Zirrhose im Zustand nach Shunt-Operation

betrug 85,4 ± 23,5 Min. bei einer Eliminationskonstanten von 0,017 ± 0,008 $Min.^{-1}$. Die Fläche unter der Serumkonzentrationskurve (AUC) betrug im Mittel 29,7 ± 7,7 h·mg/l.

In den ersten 6 Stunden der Urinsammelperiode wurden durchschnittlich 199,7 ± 71,7 mg Amoxicillin ausgeschieden (s. Tab. 36). Diese Menge an aktiver Substanz sank über 48,5 ± 41,2 mg in der zweiten Sammelperiode (6 - 12 h) auf 3,8 ± 3,3 mg in der letzten Sammelperiode (12 - 24 h) ab.

Insgesamt konnten 251,9 ± 58,5 mg im 24-Stunden-Sammelurin gefunden werden. Dies entsprach 50,4 ± 11,7% der oral verabreichten Dosis von 500 mg Amoxicillin (s. Tab. 36, S. 150)

Die Abb. 9 zeigt den Serumkonzentrationsverlauf der Mittelwerte mit Standardabweichungen bei sämtlichen 13 Patienten, die Amoxicillin erhalten haben. In Abb. 10 sind die Serumkonzentrationskurven der Mittelwerte beider Patientengruppen (Zirrhose ohne Shunt, Zirrhose mit Shunt) gegenübergestellt.

3.2.2. Patienten ohne Shunt-Operation

Die Abb. 11 zeigt den mittels optimierter Regressionsanalyse berechneten Kurvenverlauf und die Serumeinzelkonzentrationen von Amoxicillin-Trihydrat für die acht Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten. Die Abb. 12 gibt den Kurvenverlauf der mittleren Serumkonzentrationen der acht Patienten nach oraler Einnahme von 500 mg Amoxicillin wieder.

Die Serumkonzentrationen verlaufen in einer für Amoxicillin typischen Weise mit einem langsamen Konzentrationsanstieg in der Invasionsphase und einer allerdings verlängerten Eliminationsphase (s. Tab. 33, Seite 138). Die Serummaximalkonzentration von 7,4 + 3,1 mg/l (7,6 ± 2,4 mg/l) wurde durchschnittlich nach 90 Minuten erreicht. Am Ende der Untersuchungsperiode nach 8 Stunden betrug die mittlere Serumkonzentration noch 0,4 ± 0,3 mg/l (0,7 ± 0,6 mg/l) s.Tab. 8+9.

Die Ergebnisse zeigten zum Teil erhebliche individuelle Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit und im Resorptionsausmaß.

So geht aus Tabelle 8 hervor, daß Patient R.P. (No 6) bereits eine Serumkonzentration von 4,3 mg/l (5,8 mg/l) nach 15 Minuten aufwies, während bei zwei anderen Patienten noch keine Spiegel bestimmbar waren. Dieser Patient erschien allerdings mit einem leichten Foetor alcoholicus, so daß hierdurch eine Erklärungsmöglichkeit für die schnelle Resorption gegeben wäre.

Bei zwei Patienten (No 1 + No 6) wurden bereits nach 60 Minuten die maximalen Serumkonzentrationen gemessen, während sie bei Patient No 8 erst nach 180 Minuten erreicht wurde. Bei den Patienten No 3, No 4, No 7 wurde die Serummaximalkonzentration nach 90 Minuten und bei den Patienten No 2 und No 5 nach 120 Minuten bestimmt. Der Bereich der Serummaximalkonzentrationen schwankte zwischen 5,4 - 14,2 mg/l (5,7 - 10,8 mg/l).

Die detaillierten pharmakokinetischen Daten gehen aus Tabelle 26 hervor. Nach einer mittleren Absorptionsverzögerung von 16,3 Min. wurde mit einer Absorptionskonstanten K_a von 0,025 $\pm$ 0,001 $Min.^{-1}$, einer Invasionshalbwertzeit (HWZA) von 26,8 $\pm$ 8,1 Min. nach 93,8 $\pm$ 27,3 Min. ein maximaler Serumspiegel Y_{max} von 8,3 $\pm$ 1,9 mg/l erreicht. Mit einer Eliminationshalbwertzeit (HWZB) von 86,0 $\pm$ 28,6 Min. und einer Eliminationskonstanten (K_{13}) von 0,016 $\pm$ 0,002 $Min.^{-1}$ fiel die Konzentration wieder ab.

Der Dosisumsatz pro Zeiteinheit (AUC) lag bei 26,9 $\pm$ 8,0 h·mg/l. Die Urinkonzentrationen zeigten eine Ausscheidungsrate von 48,5% in 24 Stunden (s. Tab. 18). Mit 38% der verabreichten Dosis wurden in den ersten 6 Stunden bereits ca. 78% der gesamten Ausscheidung gefunden. In der ersten Sammelperiode (0 - 6 h) betrug die ermittelte Durchschnittskonzentration 1192 $\pm$ 679 mg/l mit 190,2 $\pm$ 88,6 mg aktiver Substanz. Hingegen

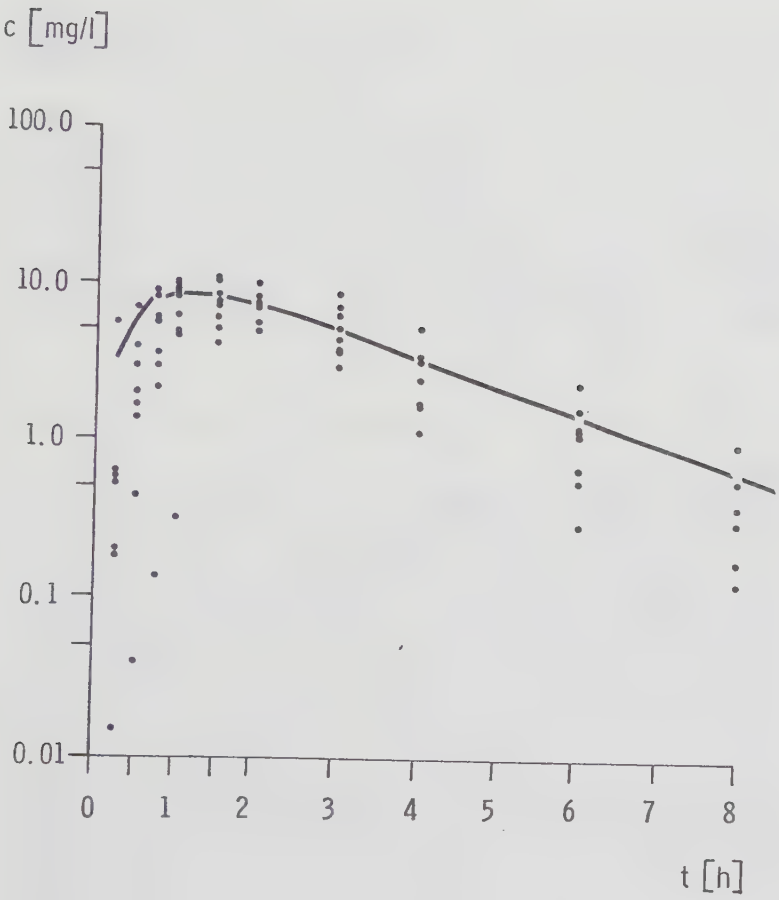


Abbildung 11 : AMOXICILLIN-Serumregressionskurve mit individuellen Einzelwerten von 8 Patienten mit Leberzirrhose ohne Shunt nach oraler Nüchterngabe von 500 mg AMOXICILLIN (auf 70 kg umgerechnet)

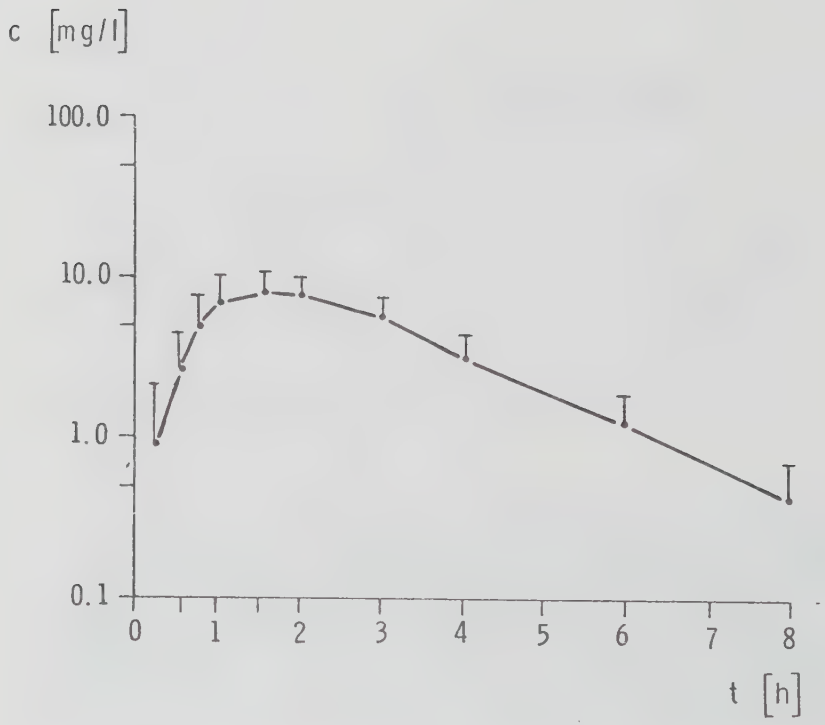


Abbildung 12 : Mittlere Serumkonzentrationen (±SD) von AMOXICILLIN nach oraler Nüchterngabe von 500 mg AMOXICILLIN bei 8 Patienten mit Leberzirrhose ohne Shunt-Operation

betrug die Durchschnittskonzentration in der letzten Sammelperiode (12 - 24 h) nur noch 5,6 ± 2,9 mg/l mit 2,7 ± 1,2 mg aktiver Substanz (s. Tab. 18).

Auch bei der Urinausscheidung fiel bei einem Patienten (No 6) mit 72,4% Ausscheidung der verabreichten Dosis die mit Abstand größte Urinexkretionsrate auf. Patient No 5 (K.L.) hatte mit 29% (145,2 mg) im 24-Stunden-Urin die niedrigste Urinexkretionsrate. In Abb. 15 sind die durchschnittlichen Urinausscheidungsraten dieser Patientengruppe denen der Patienten mit Shunt-Operation gegenübergestellt.

3.2.3. Patienten mit Shunt-Operation

Die Abb. 13 zeigt den mittels optimierter Regressionsanalyse berechneten Kurvenverlauf und die Serumeinzelkonzentrationen von Amoxicillin-Trihydrat für die fünf Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten. Die Abb. 14 demonstriert den Kurvenverlauf der mittleren Serumkonzentrationen der fünf Patienten nach oraler Einnahme von 500 mg Amoxicillin. Es ist ein ähnlicher Verlauf wie in Abb. 12 mit einem etwas steileren Anstieg und einer ähnlich verlängerten Eliminationsphase.

Im Blutentnahmezeitprotokoll wurde die Serummaximalkonzentration von 9,5 ± 2,3 mg/l (9,9 ± 3,1 mg/l) nach 120 Minuten erreicht (s. Tab. 10 + 11). Am Ende der Untersuchungsperiode (nach 8 Stunden) betrug die mittlere Serumkonzentration immer noch 0,65 ± 0,6 mg/l (0,6 ± 0,3 mg/l).

Auch hier konnten starke Schwankungen der individuellen Resorptionsgeschwindigkeit festgestellt werden. So konnte z.B. bei einer Patientin (No 3) bereits nach 15 Minuten ein Wert von 2,02 mg/l gemessen werden, während bei drei Patienten zu diesem Zeitpunkt noch keine aktive Substanz nachweisbar war (s. Tab. 10). Die maximale individuelle Serumspitzenkonzentration wurde bei zwei Patienten (No 3 und No 4) nach 90 Minuten gefunden, während Patientin No 2 ihre Serumspitzen-

konzentration nach 120 Minuten und die Patienten No 1 und No 5 diesen Wert erst nach 180 Minuten aufwiesen. Der Bereich der Serummaximalkonzentrationen reichte von 6,5 - 15,1 mg/l (7,4 - 15,2 mg/l). Die detaillierten pharmakokinetischen Daten stehen in Tabelle 27. Die Betrachtung der pharmakokinetischen Parameter ergab, daß mit einer mittleren Absorptionsverzögerung von 16,4 Min. ein maximaler Serumkonzentrationsspiegel Y_{max} von 8,7 $\pm$ 4,3 mg/l nach 124 $\pm$ 61,6 Min. bei einer Absorptionskonstanten (K_a) von 0,053 $\pm$ 0,02 Min.$^{-1}$ und einer HWZA von 52,9 $\pm$ 44,0 Min. erreicht wurde (s. Tab. 27). Mit einer Eliminationshalbwertzeit (HWZB) von 84,5 $\pm$ 14,7 Min. und einer Eliminationskonstanten (K_{13}) von 0,018 $\pm$ 0,014 Min.$^{-1}$ fiel die Konzentration wieder ab. Bei einer AUC von 34,2 $\pm$ 5,2 h·mg/l lag der Dosisumsatz pro Zeiteinheit etwas höher als bei den Patienten ohne Shunt-Operation.

Die Ausscheidung der aktiven Substanz im Urin betrug durchschnittlich 53,4% der oral verabreichten Dosis von 500 mg Amoxicillin in der 24-Stunden-Meßperiode (s. Tab. 19). Mit 43% der verabreichten Dosis zeigte sich eine Urinwiederfindungsrate innerhalb der ersten 6 Stunden, die bereits 80% der gesamten Ausscheidung enthielt. Der Bereich der Urinrecovery lag zwischen 43,5 - 59,8% (0 - 24 h) der verabreichten Dosis und ergab keine derart starken Unterschiede wie bei den Patienten ohne Shunt-Operation (s. Tab. 18). In der ersten Sammelperiode (0-6 h) betrug die festgestellte Durchschnittskonzentration 1628 $\pm$ 684 mg/l mit 214,8 $\pm$ 35,3 mg (= 43%) aktiver Substanz. Die Konzentration fiel bis in die letzte Sammelperiode (12 - 24 h) auf 5,6 $\pm$ 3,3 mg/l mit 5,6 $\pm$ 4,9 mg/l (= 1,1%) aktiver Substanz ab (s. Tab. 19). In Abbildung 15 sind die durchschnittlichen Urinausscheidungsraten dieser Patientengruppe denen der Patienten ohne Shunt-Operation gegenübergestellt.

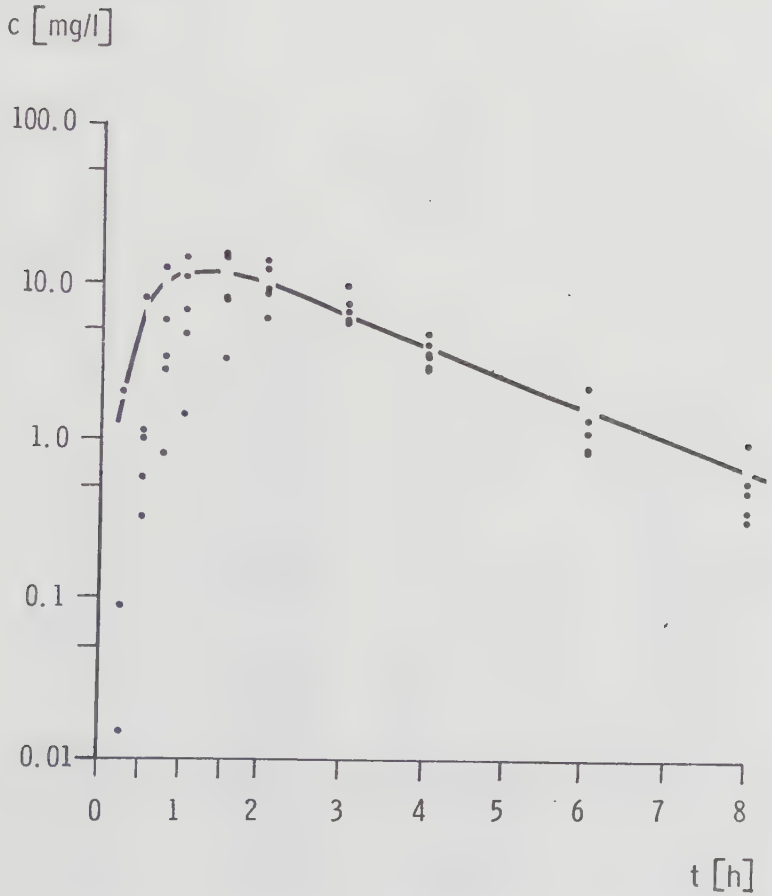


Abbildung 13 : AMOXICILLIN-Serumregressionskurve mit individuellen Einzelwerten von 5 Patienten mit Leberzirrhose im Zustand nach portokavaler Shunt-Operation bei oraler Nüchterngabe von 500 mg AMOXICILLIN (auf 70 kg umgerechnet)

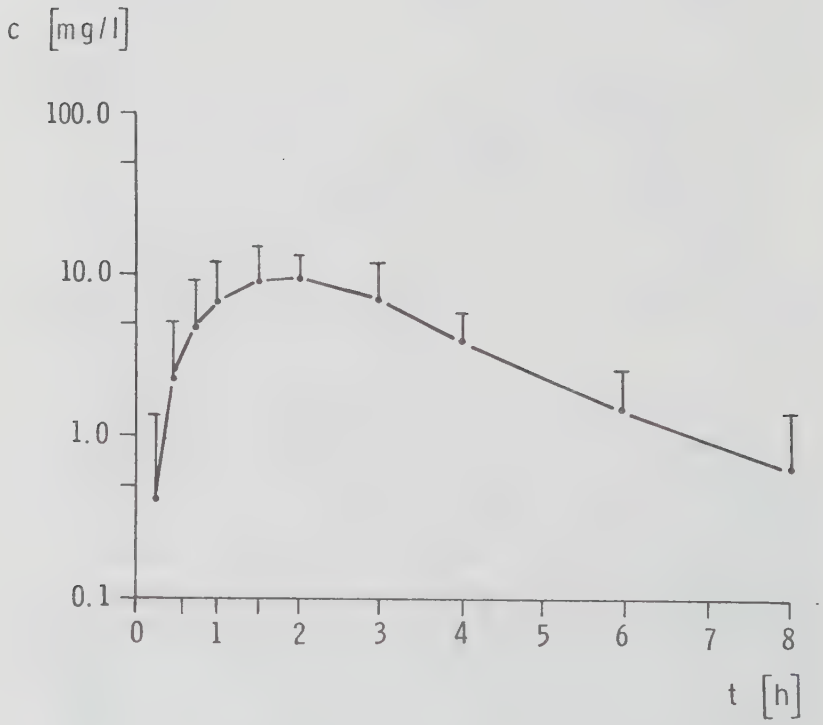


Abbildung 14 : Mittlere Serumkonzentrationen (+SD) von AMOXICILLIN nach oraler Nüchterngabe von 500 mg AMOXICILLIN bei 5 Patienten mit Leberzirrhose im Zustand nach portokavaler Shunt-Operation

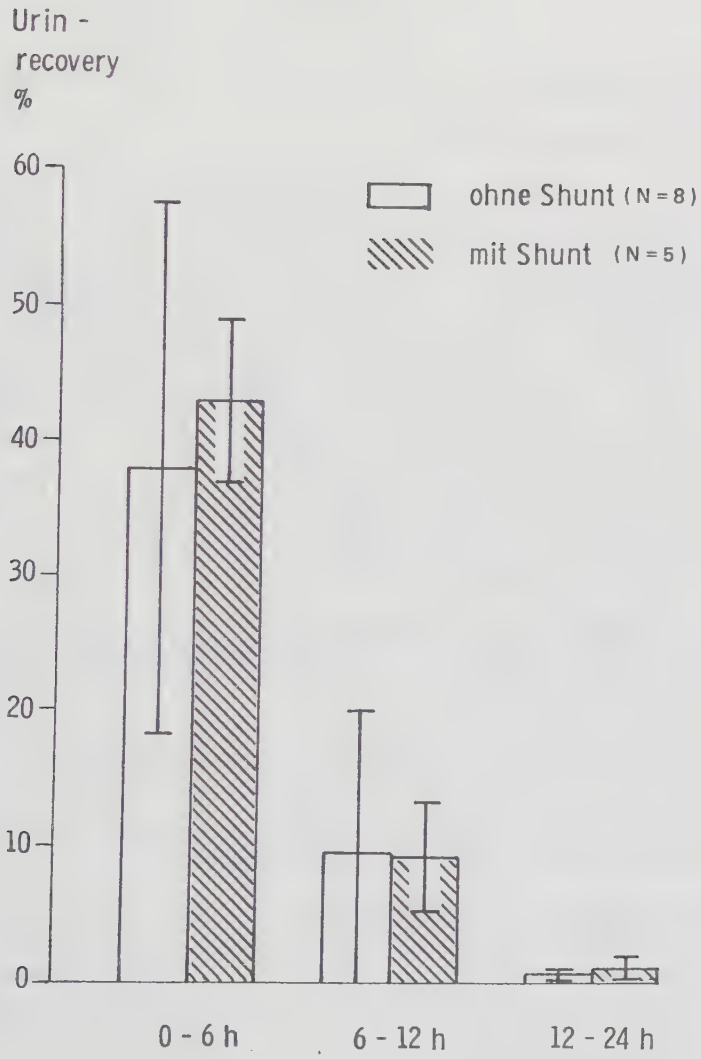


Abbildung 15 : Vergleich der Urinausscheidungsraten in % der Dosis zu den jeweiligen Sammelperioden von insgesamt 13 Patienten mit Leberzirrhose ohne/mit Shunt – Operation nach oraler Nüchterngabe von 500 mg AMOXICILLIN

3.3. Cefalexin

3.3.1. Gesamtergebnisse

Die von den zwei Patientengruppen (Patienten mit Leberzirrhose mit/ohne Shunt-Operation) bei insgesamt 14 Patienten gewonnenen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen. Bereits nach 15 Min. ließ sich eine durchschnittliche Konzentration von 8,6 ± 5,8 mg/l (9,6 ± 6,9 mg/l) Cefalexin messen (s. Tab. 34, S. 153). Der Serumspiegel stieg schnell über 26,8 ± 11,3 mg/l (29,9 ± 13,3 mg/l) nach 30 Min. auf die mittlere Serummaximalkonzentration von 33,9 ± 9,0 mg/l (37,9 ± 10,4 mg/l) nach bereits 45 Min. an. In der Endphase der Messungen fielen die Serumkonzentrationen über 1,85 ± 1,3 mg/l (1,9 ± 0,9 mg/l) nach 6 Stunden auf 0,78 ± 0,8 mg/l (0,78 ± 0,5 mg/l) nach 8 Stunden ab (s. Tab. 34 w.o.).

Die Betrachtung der pharmakokinetischen Werte ergab, daß Cefalexin-Monohydrat mit einer Absorptionskonstante (K_a) von 0,064 ± 0,015 $Min.^{-1}$ absorbiert wurde (s. Tab. 35, S. 149). Die Serummaximalkonzentration von 40,1 ± 7,7 mg/l wurde nach 51,6 ± 13,6 Min. erreicht. Die HWZB betrug 80,3 ± 18,3 Min. bei einer Eliminationskonstanten von 0,018 ± 0,004 $Min.^{-1}$. Die Fläche unter der Serumkonzentrationskurve wurde mit 88,9 ± 14,7·mg/l bestimmt.

Bei Betrachtung der Urinrecovery fiel auf, daß in den ersten 6 Stunden bereits 802,6 ± 134,1 mg Cefalexin (= 80,3%) ausgeschieden wurden (s. Tab. 36, Seite 150). Diese Menge an aktiver Substanz sank über 68,2 ± 41,3 mg in der zweiten Sammelperiode (6 - 12 h) auf 17,7 ± 36,9 mg in der letzten Sammelperiode (12 - 24 h) ab.

Dieser letzte Wert wurde durch einen Patienten (No 8, H.S., s. Tab. 20) stark beeinflußt. Ohne diesen Wert von 139,4 mg würde die durchschnittliche Urinwiederfindungsrate nur 7,5 ± 4,9 mg in der letzten Sammelperiode betragen. Insgesamt konnten 888,4 ± 134,5 mg Cefalexin im 24-Stunden-Sammelurin

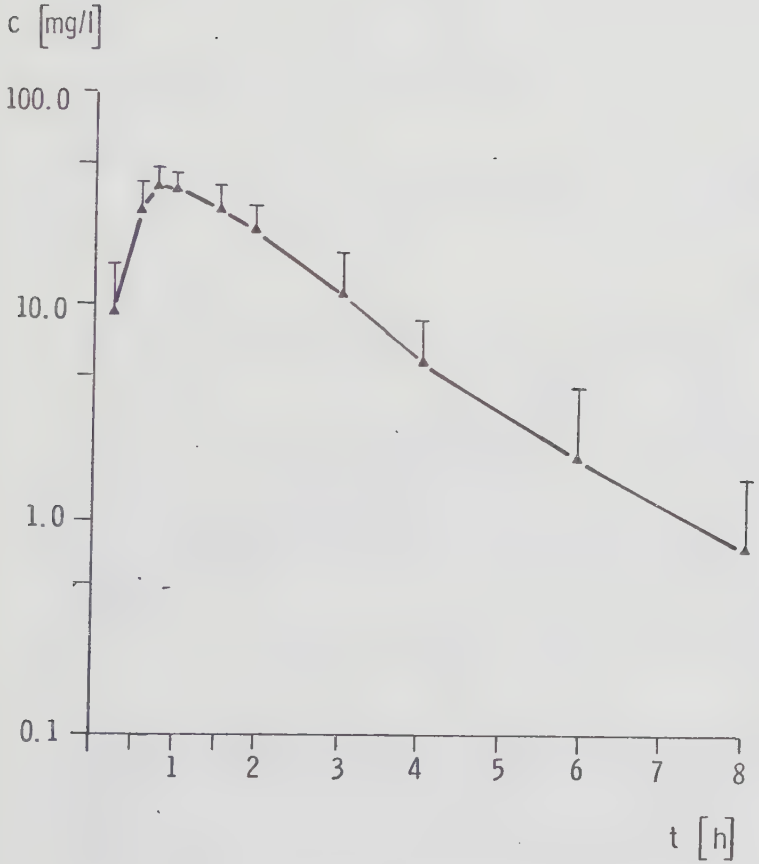


Abbildung 16 : Mittlere Serumkonzentrationen (+SD) von CEFALEXIN nach oraler Nüchterngabe von 1000 mg bei insgesamt 14 Patienten mit Leberzirrhose ohne/mit Shunt–Operation

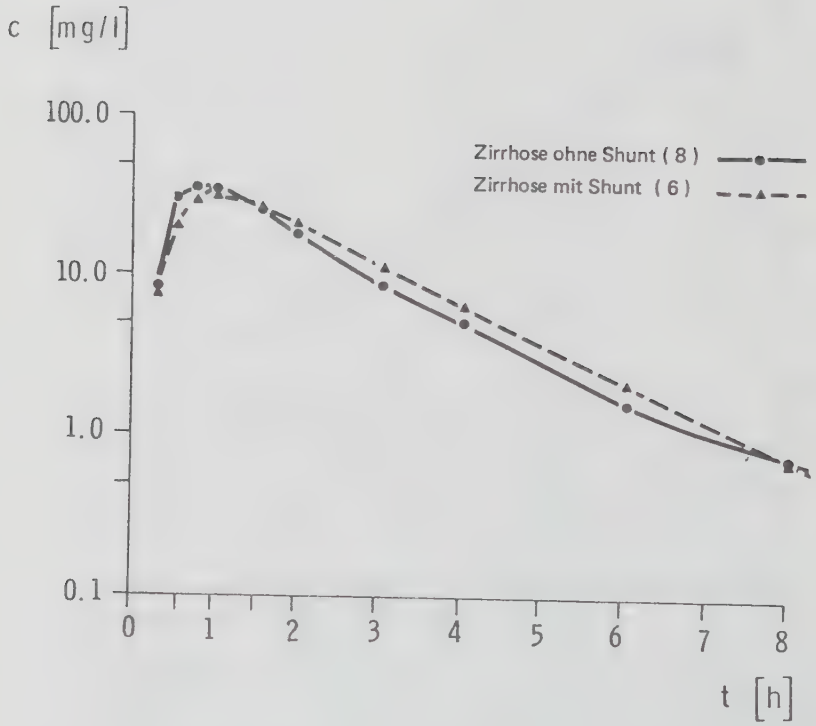


Abbildung 17 : Gegenüberstellung der Serumkonzentrationskurven der Mittelwerte von CEFALEXIN nach oraler Nüchterngabe von 1000 mg CEFALEXIN bei 8 Patienten mit Zirrhose ohne Shunt-Operation und 6 Patienten mit Zirrhose im Zustand nach Shunt-Operation

gemessen werden. Dies entspricht 88,8 ± 13,5% der oral verabreichten Dosis von 1000 mg Cefalexin. Die Abbildung 16 zeigt den Serumkonzentrationsverlauf der Mittelwerte mit Standardabweichungen bei sämtlichen 14 Patienten, die Cefalexin erhalten haben.

In Abbildung 17 sind die Serumkonzentrationskurven der Mittelwerte beider Patientengruppen (Zirrhose ohne Shunt, Zirrhose mit Shunt) gegenübergestellt.

3.3.2. Patienten ohne Shunt-Operation

Die Abbildung 18 verbildlicht den mittels optimierter Regressionsanalyse berechneten Kurvenverlauf und die Serumeinzelkonzentrationen von Cefalexin-Monohydrat für die acht Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten. Die Abbildung 19 gibt den Kurvenverlauf der mittleren Serumkonzentrationen der acht Patienten nach oraler Einnahme von 1000 mg Cefalexin wieder.

Die Serumkonzentrationen zeigen eine für Cefalexin typische schnelle Invasionsphase mit einer allerdings verzögerten Eliminationsphase (s. Tab. 34, Seite 153).

Über einen mittleren Serumspiegel von 8,5 ± 4,8 mg/l (9,7 ± 5,8 mg/l) nach 15 Min. stieg die Serumkonzentration auf einen Maximalwert von 36,3 ± 9,4 mg/l (39,7 ± 9,4 mg/l) nach 45 Min. an (Tab. 12 und 13). In der letzten Blutentnahme (8-Stunden-Wert) betrug die mittlere Konzentration noch 0,75 ± 0,3 mg/l (0,89 ± 0,3 mg/l).

Die Schwankungen der individuellen Serumkonzentrationsverläufe waren zum Teil beträchtlich. So wurde bei Patientin No 1 (E.B.) nach 15 Min. eine Konzentration von 2,3 mg/l ermittelt, während drei andere Patienten (No 2, No 7, No 8) bereits Konzentrationen um 13,8 mg/l aufwiesen (s. Tab. 12). Hingegen hatte dieselbe Patientin (No 1) nach 8 Std. mit 1,12 mg/l nach Patient No 8 (H.S.) noch die zweitgrößte Konzentration

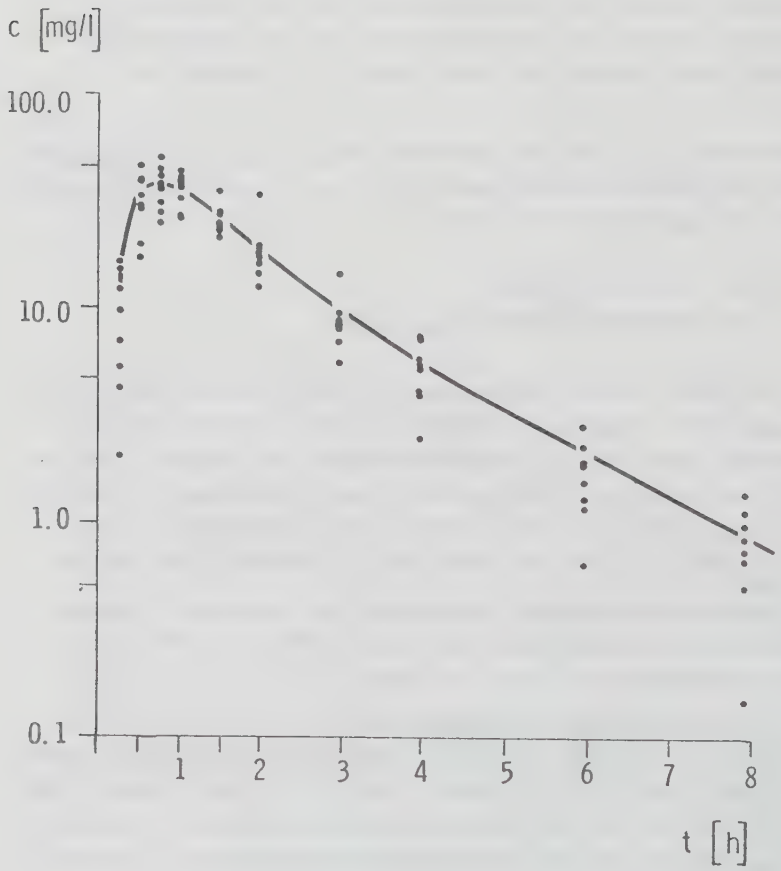


Abbildung 18 : CEFALEXIN – Serumregressionskurve mit individuellen Einzelwerten von 8 Patienten mit Leberzirrhose ohne Shunt nach oraler Nüchterngabe von 1000 mg CEFALEXIN (auf 70 kg)

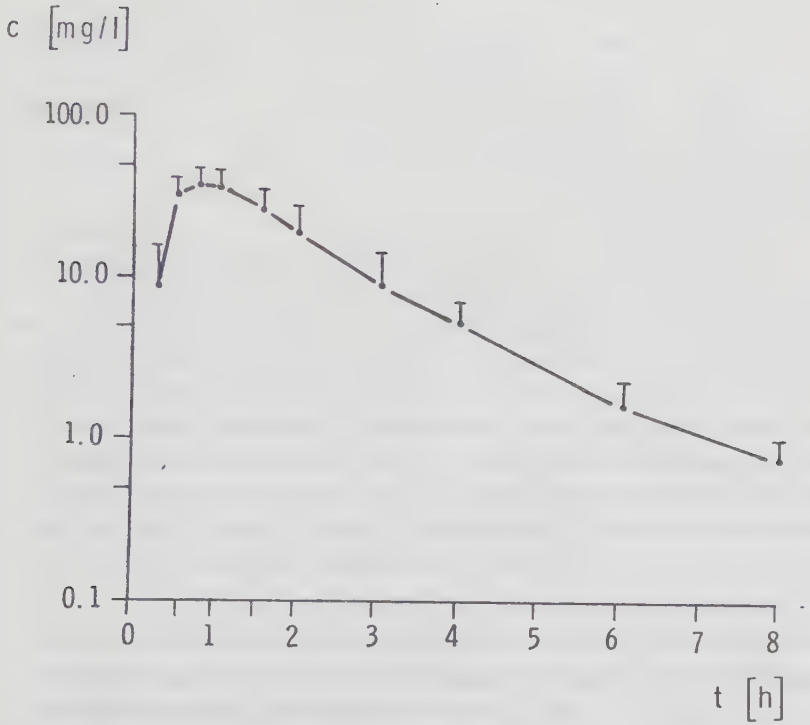


Abbildung 19 : Mittlere Serumkonzentrationen (+SD) von CEFALEXIN nach oraler Nüchterngabe von 1000 mg CEFALEXIN bei 8 Patienten mit Leberzirrhose ohne Shunt

im Serum. Dagegen ließ sich bei Patient No 7 (G.R.) nach 8 Std. keine Aktivität mehr nachweisen.

Aus der Tabelle 13 mit den auf 70 kg umgerechneten Werten gehen diese Differenzen noch stärker hervor.

Drei Patienten (No 6, No 7, No 8) erlangten ihre Maximalkonzentration bereits nach 30 Min., zwei Patienten (No 2 und NO 5) nach 45 Min., zwei weitere Patienten (No 3 und No 4) nach 60 Min. und schließlich Patientin No 1 erst nach 90 Min. (Tab. 12).
Die Maximalkonzentrationen reichten von 23,8 mg/l bis 51,7 mg/l (32,3 - 54,9 mg/l).

Aus den pharmakokinetischen Parametern in Tabelle 28 kann man ersehen, daß Cefalexin-Monohydrat bei den untersuchten Patienten mit einer durchschnittlichen Absorptionsverzögerung von 14,6 Min. einen maximalen Konzentrationsspiegel Y_{max} von 41,8 $\pm$ 5,1 mg/l nach 49,0 $\pm$ 13,3 Min. mit einer Absorptionskonstanten K_a von 0,069 $\pm$ 0,014 $Min.^{-1}$ und einer HWZA von 23,5 $\pm$ 12,4 Min. erreichte. Die mittlere Eliminationshalbwertzeit (HWZB) betrug 86,6 $\pm$ 17,3 Min. bei einer Eliminationskonstanten (K_{13}) von 0,018 $\pm$ 0,0036 $Min.^{-1}$. Der AUC-Wert wurde mit 87,4 $\pm$ 15,3 h·mg/l berechnet (s. Tab. 28).

Im Ausscheidungsverhalten von aktiver Substanz im Urin (s. Tab. 20) fiel auf, daß durchschnittlich 94,1% der verabreichten Dosis im 24-Stunden-Sammelurin gemessen werden konnten. Allein in der ersten Sammelperiode (0 - 6) wurden mit 84,2% bereits ca. 90% der gesamten Urinrecovery ermittelt. Der Anteil von 84,2% im 0-6-Stunden-Urin an der ausgeschiedenen Dosis entsprach 842,4 $\pm$ 111,3 mg bei einer mittleren Konzentration von 3893 $\pm$ 2246 mg/l. In der letzten Sammelperiode (12 - 24 h) konnte mit einer mittleren Konzentration von 35 $\pm$ 57 mg/l nur noch eine Ausscheidung von 25,9 $\pm$ 50,3 mg (= 2,6%) gemessen werden. Bei Patient No 3 (H.H.) konnten keine Konzentrationsbestimmungen vorgenommen werden, da er keinen Sammelurin abgeliefert hat. Patient No 2 (W.G.) wies den niedrigsten Prozentsatz (74,8%)

der Ausscheidung von aktiver Substanz auf (s. Tab. 20).

In Abbildung 22 sind die durchschnittlichen Urinausscheidungsraten dieser Patientengruppe denen der Patienten mit Shunt-Operation gegenübergestellt.

3.3.3. Patienten mit Shunt-Operation

Der mittels optimierter Regressionsanalyse berechnete Kurvenverlauf und die Serumeinzelkonzentrationen von Cefalexin für die sechs Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten sind in Abbildung 20 dargestellt.

Die Abbildung 21 zeigt den Kurvenverlauf der mittleren Serumkonzentrationen der sechs Patienten nach oraler Einnahme von 1000 mg Cefalexin. Der Verlauf ähnelt der Kurve in Abbildung 19.

Die im Bioassay ermittelten Serumkonzentrationen ergaben nach 15 Min. 18,7 $\pm$ 7,4 mg/l (9,47 $\pm$ 8,8 mg/l) Cefalexin (s. Tab. 14 und 15). Die Konzentration stieg bis auf 31,47 $\pm$ 5,1 mg/l (36,93 $\pm$ 9,1 mg/l) nach 1 Stunde an und fiel bis zur letzten Blutentnahme nach 8 Stunden auf eine Konzentration von 0,79 $\pm$ 1,2 mg/l (0,76 $\pm$ 0,7 mg/l) ab.

Auch hier traten wie bei den bereits vorangegangenen Untersuchungen stärkere Schwankungen zwischen den individuellen Serumkonzentrationsverläufen auf.

Bei allen Patienten waren zwar nach 15 Min. bereits Serumkonzentrationen nachweisbar, aber so wies Patient K.B. (No 6) mit 1,11 mg/l die niedrigste Konzentration und Patient H.G. (No 4) mit 20,3 mg/l die mit Abstand höchste Konzentration auf (s. Tab. 14). Patient H.G. erreichte außerdem schon nach 30 Min. seine Serummaximalkonzentration von 41,6 mg/l, die absolut gesehen auch die höchste Konzentration der gesamten Patientengruppe darstellte. Bei Patientin M.I. (No 2) konnte die Maximalkonzentration nach 45 Min., bei

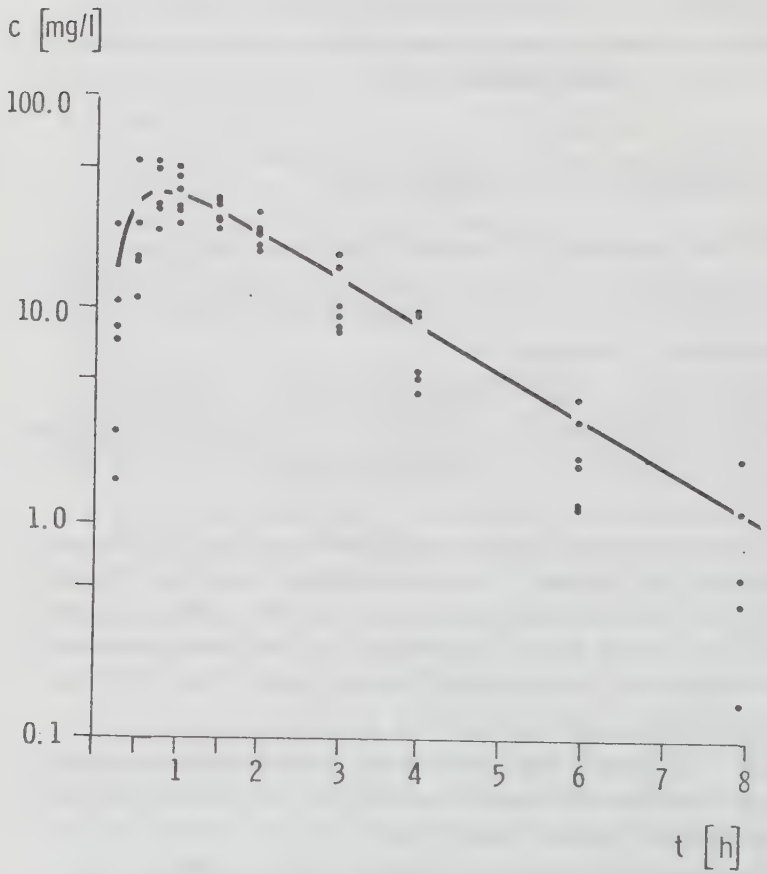


Abbildung 20 : CEFALEXIN—Serumregressionskurve mit individuellen Einzelwerten von 6 Patienten mit Leberzirrhose im Zustand nach portokavaler Shunt-Operation nach oraler Nüchterngabe von 1000 mg CEFALEXIN (auf 70 kg)

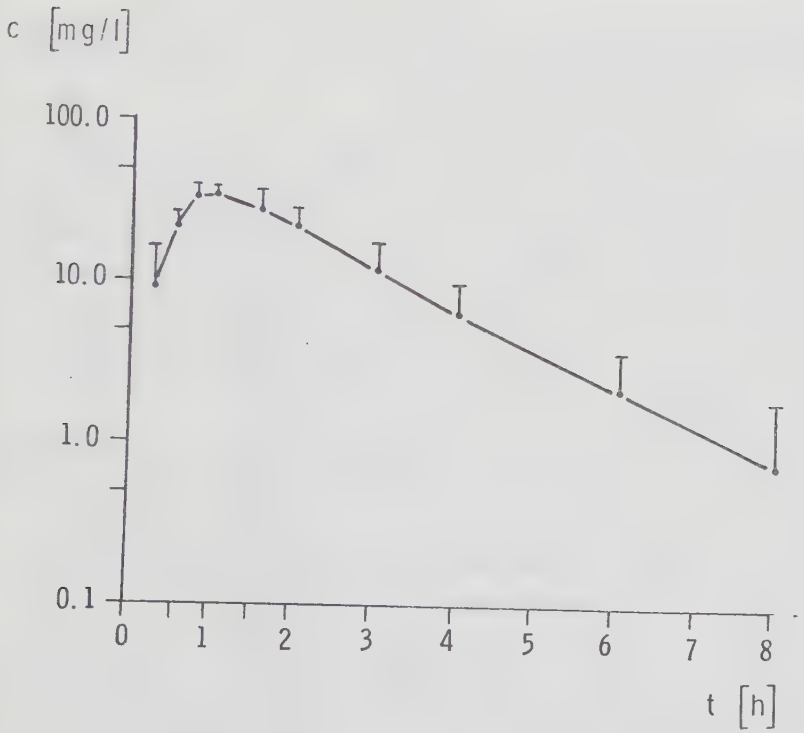


Abbildung 21 : Mittlere Serumkonzentrationen (±SD) von CEFALEXIN nach oraler Nüchterngabe von 1000 mg CEFALEXIN bei 6 Patienten mit Leberzirrhose im Zustand nach portokavaler Shunt-Operation

den Patienten H.S. und K.B. (No 5 und No 6) nach 60 Min. und bei den Patientinnen A.A-S und A.P. (No 1, No 3) erst nach 90 Min. bestimmt werden. Die Maximalkonzentrationen gingen von 26,7 mg/l bis 41,6 mg/l (27,3 - 53,3 mg/l).

In den 8-Stunden-Proben war bei zwei Patienten keine aktive Substanz mehr nachweisbar (No 2 und No 5), während Patientin No 1 immerhin noch 3,1 mg/l aufwies (s. Tab. 14).

Aus den pharmakokinetischen Parametern der Tabelle 29 ließ sich zusammenfassend sagen, daß Cefalexin-Monohydrat mit einer durchschnittlichen Absorptionsverzögerung von 10,1 Min. einen maximalen Serumspiegel Y_{max} von 37,9 $\pm$ 10,4 mg/l nach 56,3 $\pm$ 12,4 Min. erlangte. Die Absorptionskonstante K_a betrug 0,056 $\pm$ 0,014 $Min.^{-1}$. Die HZWA wurde mit 18,2 $\pm$ 18,4 Min. berechnet. Die Eliminationshalbwertzeit (HWZB) war mit 71,9 $\pm$ 17,5 Min. etwas kürzer als bei den Patienten ohne Shunt-Operation.

Auch der AUC-Wert von 90,9 $\pm$ 15,0 h·mg/l lag in einem ähnlichen Bereich wie bei den Patienten ohne Shunt-Operation.

Bei der Urinausscheidung (s. Tab. 21) fiel eine insgesamt niedrigere Gesamtausscheidung innerhalb von 24 Stunden im Vergleich zur Patientengruppe ohne portokavale Anastomose auf.

Durchschnittlich konnte 82,7% (= 827,1 mg) der verabreichten Dosis im 24-Stunden-Sammelurin gemessen werden. Bereits in der ersten Sammelperiode (0 - 6 h) wurden 75,6% (756,0 $\pm$ 153,1 mg) der verabreichten Dosis festgestellt, was einem Anteil von 91% an der gesamten Ausscheidung entsprach. In der letzten Sammelperiode (12 - 24 h) konnte mit einer durchschnittlichen Konzentration von 11,0 $\pm$ 11,1 mg/l nur noch 8,1 $\pm$ 6,0 mg (= 0,8%) Cefalexin gemessen werden. Bei der Patientin A.A-S. (No 1), die im Serum nach 8 Stunden noch die höchste Konzentration aufwies, fiel mit 62,9% die niedrigste Gesamtausscheidungsrate auf (s. Tab. 21).

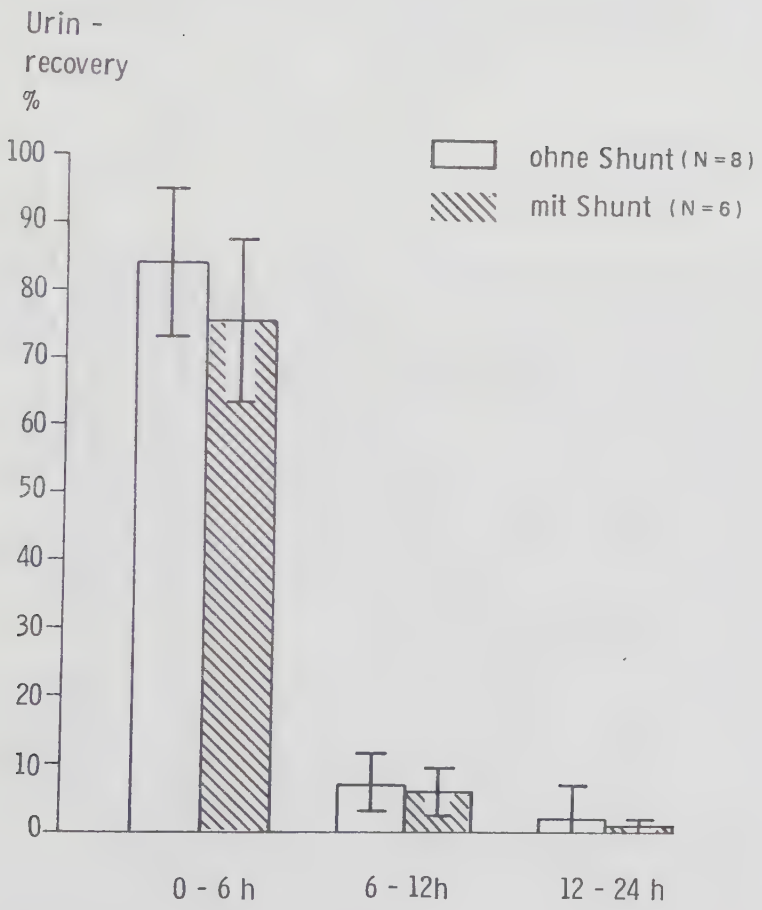


Abbildung 22 : Vergleich der Urinausscheidungsraten in % der Dosis zu den jeweiligen Sammelperioden von insgesamt 14 Patienten mit Leberzirrhose ohne/mit Shunt – Operation nach oraler Nüchterngabe von 1000 mg CEFALEXIN

In Abbildung 22 sind die durchschnittlichen Urinausscheidungsraten dieser Patientengruppe denen der Patienten ohne Shunt-Operation gegenübergestellt.

3.4. Cefotaxim

3.4.1. Patienten (II)

Wie bereits aus der Einführung ersichtlich ist, handelte es sich bei diesem Versuchsteil im Gegensatz zu den beiden anderen Präparaten Amoxicillin und Cefalexin um eine Serumkinetik nach intravenöser Applikation der Substanz. Auf Grund der schnellen Anflutungsphase des Präparates wurden zu Beginn der Untersuchung kürzere Blutentnahmezeitintervalle gewählt. Aus den Tabellen 16 und 17 gehen die mittels HPLC erstellten Serumkonzentrationen von Cefotaxim (CTX) und Desacetyl-Cefotaxim (DACM) zu den einzelnen Entnahmezeiten hervor. Bei der Bewertung einzelner gemessener und berechneter Daten von CTX und DACM tauchten wiederholt Probleme auf, die im einzelnen noch diskutiert werden.

Die Abbildung 23 stellt die Verläufe der mittleren Serumkonzentrationen von CTX und DACM über den Versuchszeitraum dar. Die höchste Konzentration konnte mit 130,4 $\pm$ 33,9 mg/l ($\tilde{X}$ = 145,2 mg/l) fünf Minuten nach Beendigung der Infusion bestimmt werden (s. Tab. 16). Die Konzentrationen der Serumproben direkt nach Infusionsende streuten derart, daß eine Mittelwertbildung dort nicht sinnvoll erschien. Eventuell wäre ein Medianwert ($\tilde{X}$) von 210,2 mg/l zu bilden, der allerdings kritisch beurteilt werden muß. Die Serumkonzentrationen fielen zunächst schnell über 75,6 $\pm$ 20,1 mg/l nach 30 Min. und 54,1 $\pm$ 15,3 mg/l nach 1 Std. auf 17,6 $\pm$ 12,5 mg/l nach 4 Std. ab, um dann langsamer auf 6,7 $\pm$ 6,1 mg/l in der 8-Stunden-Probe abzusinken.

Bei der Bestimmung der DACM ergab sich, daß die Konzentrationen langsam von 8,5 $\pm$ 4,7 mg/l nach 5 Min. über 6,3 $\pm$

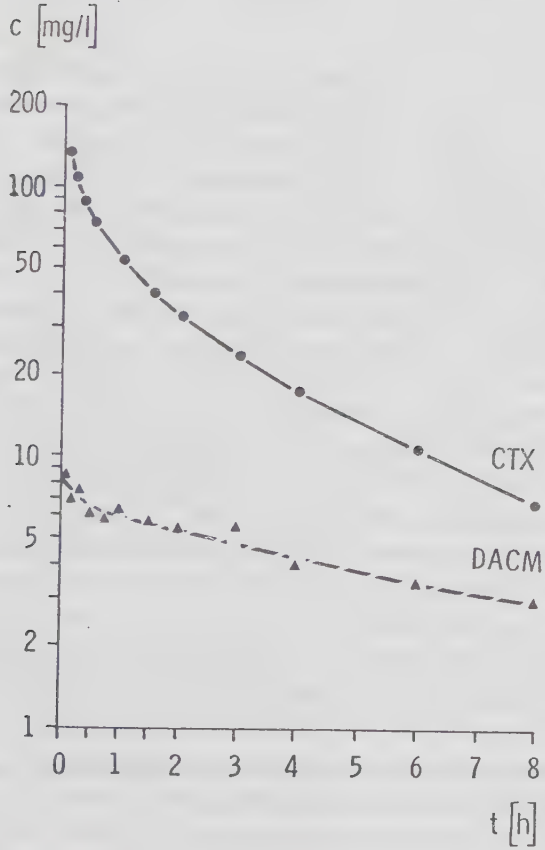


Abbildung 23 : Mittlere Serumkonzentrationen von CEFOTAXIM (CTX) und DESACETYL – CEFOTAXIM (DACM) bei 9 Patienten mit Leberzirrhose nach intravenöser Kurzinfusion (10 min) von 2,0 g CEFOTAXIM

3,2 mg/l nach 1 Std., 3,9 ± 2,7 mg/l nach 4 Std. auf 2,9 ± 2,4 mg/l nach 8 Std. abfielen (s. Tab. 17). Für die ersten Serumwerte direkt nach Injektionsende galt für DACM dasselbe wie für CTX, so daß auch hier eine Mittelwertbildung nicht sinnvoll erschien.

Im einzelnen zeigte sich, daß beträchtliche interindividuelle Schwankungen in den Konzentrationen feststellbar waren. Bei der Bestimmung von CTX ließ sich feststellen, daß bei zwei Patienten (No 7, No9) nach 5 Min. Serumkonzentrationen zwischen 165 und 170 mg/l gemessen wurden, während bei zwei weiteren Patienten lediglich Serumkonzentrationen um 92 mg/l messbar waren. Für die starke Streuung der Einzelwerte direkt nach Beendigung der Infusion dürften im wesentlichen nur Bestimmungsfehler in Frage kommen. Bei der Betrachtung der 8-Stunden-Werte fiel auf, daß Patient E.M. (No 2) nur noch 0,5 mg/l CTX aufwies, während bei Patient C.F. (No 5) immerhin noch 16,8 mg/l CTX messbar waren. Überhaupt imponierte dieser Patient zu den letzten vier Bestimmungszeiten mit den höchsten Serumkonzentrationen von CTX (s. Tab. 16). Die in die Berechnung einbezogenen Maximalkonzentrationen reichten von 92,2 - 169,4 mg/l.

Für den Metaboliten DACM ließ sich ähnliches feststellen. Die Höchstkonzentrationen 5 Min. nach Infusionsende langten von 3,1 - 15,0 mg/l, wobei erwähnt werden muß, daß bei Patient P.W. (No 3) nach 20 Min. eine Konzentration von 21,4 mg/l DACM gemessen wurde, die aus dem linearen Konzentrationsabfall herausfällt (s. Tab. 17). Bei Patient H.V. (No 4) war bereits nach 4 Std. kein DACM mehr bestimmbar.

Die Abbildung 25 veranschaulicht das prozentuale Verhältnis von DACM gegenüber CTX während der Untersuchungsperiode. Die berechneten pharmakokinetischen Daten von CTX und DACM stehen in den Tabellen 30 und 31.

Die Auswertung der pharmakokinetischen Daten für CTX ergab eine mittlere HWZA ($t_{50\%\alpha}$) von 21,5 ± 12,4 Min. in der

Distributionsphase und eine mittlere HWZB ($t_{50\%\beta}$) von 144,8 ± 61,6 Min. (Mittelwert $\bar{X}$ ohne No 3) in der Eliminationsphase. Der Medianwert ($\tilde{X}$) der HWZB betrug bei Einbeziehung aller Werte 157,5 Min. (s. Tab. 30). Die AUC_{tot} wurde mit 276,4 ± 160,1 h·mg/l ($\tilde{X}$ = 233,5 h·mg/l) berechnet. Das Verteilungsvolumen von CTX im sogenannten "steady state" (V_{dss}) wurde auf 25,9 ± 8,7 l/100 kg ($\tilde{X}$ = 24,2 l/100 kg) kalkuliert, das Verteilungsvolumen von CTX in der β-Phase ($V_{d\ Area}$) hingegen auf 34,6 ± 21,4 l/100 kg ($\tilde{X}$ = 29,5 l/100 kg). Die mittlere totale Clearance (Cl_{tot}) wurde mit 164,3 ± 92,6 ml/Min. (s. Formel 13, Seite 44), die mittlere renale Clearance (Cl_{ren}) mit 90,0 ± 48,8 ml/Min. bestimmt (n. Formel 14, Seite 44). Hiervon abgeleitet ($Cl_{tot} = Cl_{ren} + Cl_{met}$) ließ sich eine metabolische Clearance (Cl_{met}) von 57,9 ± 42,7 ml/Min. für CTX abschätzen (s. Tab. 30).

Die pharmakokinetischen Daten, die für DACM berechnet wurden, sind wesentlich kritischer als die von CTX zu bewerten, da die Einzelwerte zum Teil erheblich variieren und eine exakte Aussage nicht zulassen (s. Tab. 31).

Aus diesem Grunde werden hier als Ergebnisse der pharmakokinetischen Berechnungen von DACM nur Medianwerte ($\tilde{X}$) aufgeführt, die aber nur Näherungswerte darstellen. Eine Begründung für die starke Variation der Einzeldaten konnte nicht gefunden werden. Die HWZA von DACM wurde mit $\tilde{X}$ = 6,8 Min., die HWZB hingegen mit ca. 10 Std. berechnet (s. Tab. 31).

Die AUC_{tot} von DACM ließ ebenso wie die vorausgegangenen Werte mit $\tilde{X}$ = 89,4 h·mg/l nur eine annähernde Beurteilung zu. Wenn man von den Extremwerten (No 4, No 7, No 8, No 9) absieht, so konnte man von No 1, No 2, No 3, No 5 und No 6 ein mittleres AUC_{tot} von $\bar{X}$ = 80,6 ± 41,6 h·mg/l errechnen, das dem Medianwert entspricht. Die Cl_{tot} von DACM lag bei $\tilde{X}$ = 372,8 ml/Min. (n. Formel 13, S.44). Die Cl_{ren} von DACM ließ sich auf $\tilde{X}$ = 60,7 ml/Min. kalkulieren.

Bei der Urinausscheidung (s. Tab. 22 - 25) konnten neben CTX und DACM auch die zwei weiteren bekannten Metaboliten M 2

(= UP 1) und M 3 (= UP 2) bestimmt werden (Formel s. Abb. 33). Die anteilsmäßige Urinwiederfindungsrate der einzelnen Substanzen ist in Abbildung 24 wiedergegeben. Insgesamt wurden 85,8 ± 19,2% der infundierten Dosis von 2 g Cefotaxim (CTX, DACM, UP 1+2) im 24-Stunden-Sammelurin gemessen, wobei 62,9 ± 14,3% auf CTX, 19,4 ± 8,6 auf DACM und 3,4 ± 2,1% auf M 2 und M 3 entfallen. Bereits in der ersten Sammelperiode (0 - 4 Std. nach Infusion) konnten insgesamt 65,9 ± 21,2% der infundierten Dosis gefunden werden, was sich wie folgt verteilt: Auf CTX 52,1%, auf DACM 12,3% und auf die beiden unbedeutenderen Metaboliten M 2 + 3 1,5% (s. Tab. 25).

Bei Betrachtung der individuellen Ausscheidungsraten über den Gesamtzeitraum von 24 Stunden konnte man eine erhebliche Schwankungsbreite von 61,7 - 116,9% der infundierten Dosis feststellen. Bei zwei Patienten (No 7 und No 8) fielen prozentuale Anteile über 100% der infundierten Dosis auf. Diese Tatsache kann möglicherweise mit einem gewissen "Overfill" der einzelnen Chargen erklärt werden, da der Füllungsgehalt einer Flasche mit aktiver Substanz durchaus in einem bestimmten Bereich variieren kann (246).

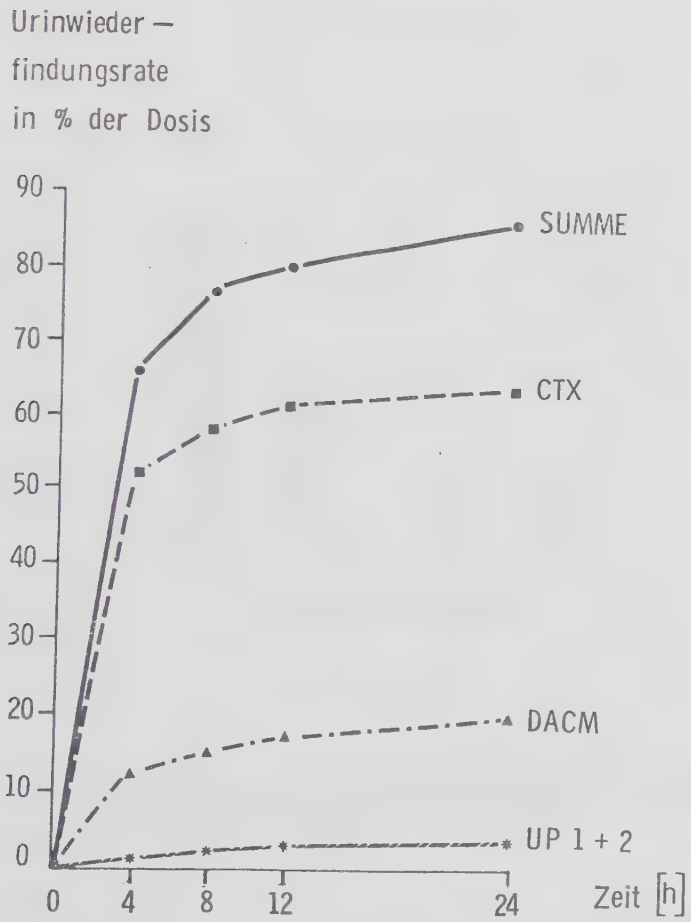


Abbildung 24 : Urinrecovery von CEFOTAXIM (CTX) , DESACETYL – CEFOTAXIM (DACM) und der Metaboliten UP 1+2 bei 9 Patienten mit Leberzirrhose nach intravenöser Kurzinfusion (10 min) von 2,0 g CTX

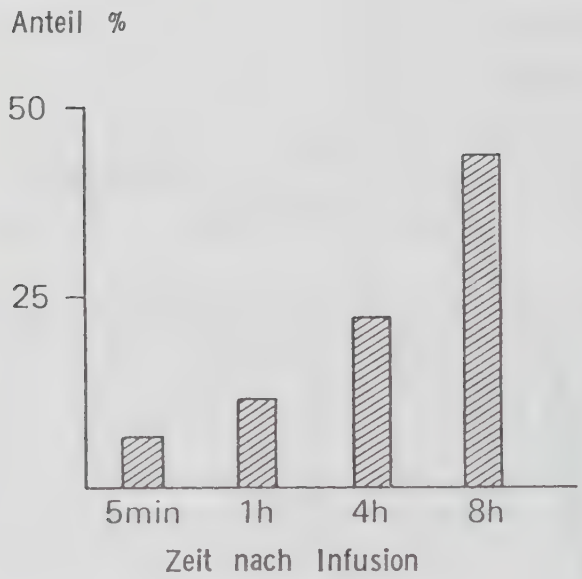


Abbildung 25 : Verhältnis (in %) CEFOTAXIM// DESACETYL – CEFOTAXIM im Serum bei 9 Patienten mit Leberzirrhose zu verschiedenen Zeitpunkten

4. DISKUSSION

4.1. Bioverfügbarkeit ("Bioavailability")

4.1.1. Definition

Nach Ritschel versteht man unter Bioverfügbarkeit die relative Menge der therapeutisch wirksamen Substanz in Form des verabreichten Arzneistoffes, eines aktiven Metaboliten oder die wirksame Form nach Verabreichung eines Pro-Pharmakons (pro-drug) aus der verabreichten Arzneiform und die Geschwindigkeit, mit welcher die wirksame Form in die systematische Zirkulation gelangt (225).

Man kann in den komplexen Prozessen einer Arzneimittelwirkung drei Einzelphasen unterscheiden (235):

die pharmazeutische
die pharmakokinetische und
die pharmakodynamische Phase

In dieser Einteilung läßt sich der Begriff der Bioverfügbarkeit der pharmazeutischen Phase zuordnen, da man hierbei die Auswirkung einer Arzneispezies auf den Grad und die Geschwindigkeit der Absorption nach oraler Gabe versteht (s. Abb. 5, Seite 36). Die pharmakokinetische Phase hingegen umfaßt die Distribution, Bindung an Serumproteine und Membranen, Metabolisierung und Exkretion. Das Arzneimittel bewirkt schließlich am Wirkungsort in der pharmakodynamischen Phase eine Reaktion.

Die absolute Bioverfügbarkeit stellt man durch einen Vergleich der Serumkonzentration nach intravenöser und extravaskulärer (z.B. oraler) Applikation des gleichen Medikamentes fest. Die Bioverfügbarkeit nach intravenöser Applikation wird als 100% definiert (133,225,255). Die relative Bioverfügbarkeit (Bioäquivalenz) soll den Vergleich einer Substanz mit einem Standardpräparat bei gleichem Verabreichungsweg beschreiben.

Beispielsweise ist bei Amoxicillin eine absolute Bioverfügbarkeit bestimmbar, da die Substanz auch als i.v. Präparat vorliegt. Hingegen liegt Cefalexin üblicherweise nur in oraler Applikationsform vor, so daß nur eine relative Bioverfügbarkeit bestimmbar ist. Es liegen zwar Veröffentlichungen zur intravasalen Applikation von Cefalexin vor, hierbei handelte es sich allerdings um Laborsubstanzen (162).

Die quantitative Erfassung der biologischen Verfügbarkeit eines Arzneimittels erfolgt in der Regel durch die Messung der Serummaximalkonzentration, der Zeit bis zum Erreichen der Serummaximalkonzentration, der Fläche unter der Serumkonzentrationszeitkurve (AUC) und der kumulativen Urinausscheidung in einem bestimmten Zeitraum (133).

Im anglo-amerikanischen Schrifttum werden zum Teil die Begriffe "drug bioavailability" (22) oder lediglich "availability" (80) verwendet. Diese Begriffe werden in dem gleichen Definitionszusammenhang gebraucht.

4.1.2. Wichtige Parameter der Bioverfügbarkeit

In der Regel werden zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit Serum- und Harnkonzentrationen des jeweiligen Medikamentes zu definierten Zeitpunkten gewonnen, um die charakteristischen pharmakokinetischen Parameter zu berechnen (133,255).

Die wichtigsten Parameter sollen kurz beschrieben werden.

1. AUC
   Aus den Serumkonzentrationen läßt sich eine Konzentrationszeitkurve erstellen. Die Fläche unter dieser Konzentrationskurve (AUC = area under the curve) gilt als der aussagekräftigste Parameter der Bioverfügbarkeit. Diese Fläche drückt den Betrag einer jeweiligen Substanz aus, der in den systematischen Kreislauf gelangt und somit meßbar geworden ist.

2. Lag-time

Nach oraler Einnahme eines Medikamentes (drug products) vergeht eine gewisse Zeit, bedingt durch die physikochemischen Eigenschaften der Substanz und der Physiologie des Gastrointestinaltraktes, bevor die Substanz in den Kreislauf gelangt. Während dieser Verzögerungszeit oder auch Transportphase erfolgen Prozesse wie Kapselauflösung, Desintegration, Desaggregation, Dissolution, Magenentleerung und Vermischung der Substanz mit Magensaft (255).

3. Serummaximalkonzentration

Die Serummaximalkonzentration Y_{max} ist zu dem Zeitpunkt T_{max} erreicht, wenn die Geschwindigkeit der Substanzaufnahme in den Intravasalraum die Geschwindigkeit der Substanzeliminierung nicht mehr übersteigt. Die Höhe der Substanzmaximalkonzentration steigt folglich mit dem Umfang der Medikamentabsorption. Da jedoch sofort Verteilungs- und Eliminationsprozesse einsetzen, wenn die Substanz den systematischen Kreislauf erreicht, ist die Zeit T_{max} und somit indirekt Y_{max}, auch von der Geschwindigkeit der Absorption wie der Verteilung und Elimination abhängig. Die Messung der Serummaximalkonzentration bedeutet nicht, daß auch die gesamte Substanz absorbiert worden ist. Bei intravasaler Applikation dagegen fallen die Konzentrationen von einer Maximalkonzentration ab, ohne daß die charakteristische Serumkonzentrationszeitkurve wie für eine extravasale Applikation darstellbar ist.

4. Absorptionskonstante, Eliminationskonstante Eliminationshalbwertzeit

An der Eliminierung eines Arzneimittels aus dem Blut beteiligen sich alle Ausscheidungsprozesse in Exkretionsorganen wie z.B. Nieren und Leber. Ferner haben alle Biotransformations- und Degradationsprozesse des Medikamentes sowie alle Vorgänge, die zu einer dauernden Fixation in den Geweben führen, Anteil an der Elimination (172). Wie die Geschwindigkeit der Absorption durch die Absorptionskon-

stante (K_a) so wird die Geschwindigkeit der Elimination durch die Eliminationskonstante ausgedrückt (K_e). Die Eliminationskonstante sagt aus, wieviel von der im Verteilungsvolumen vorhandenen Substanz pro Zeiteinheit ausgeschieden wird. Während die beiden Konstanten 1. Ordnung K_{12} und K_{21} im offenen 2-Kompartiment-Modell zur Beschreibung des Substanztransfers zwischen den beiden Kompartimenten dienen, umfaßt die Eliminationskonstante sämtliche Wege der irreversiblen Substanzelimination aus dem zentralen Kompartiment (w.z.B. Biotransformation in der Leber, Ausscheidung über die Niere oder Fäzes u.a.). Die Eliminationshalbwertzeit wird als die pharmakokinetisch bedeutsamste Halbwertzeit angesehen (85). Sie wird mit der biologischen Halbwertzeit einer Substanz gleichgesetzt. Die Eliminationshalbwertzeit (HWZB) ist jene Zeit, in der die Serumkonzentration einer Substanz jeweils um die Hälfte absinkt. Bestimmt wird die HWZB vor allem durch Eliminationsprozesse. In der Regel ist die HWZB unabhängig vom Blutspiegel, da die Eliminationsprozesse selten in ihrer Kapazität ausgelastet sind. Die Eliminationskonstante verhält sich zur Eliminationshalbwertzeit umgekehrt proportional (85,78,172).

5. Urinrecovery (= Urinwiederfindungsrate)
Die Konzentrationen an aktiver Substanz im Urin geben zusätzliche Informationen zur Bioverfügbarkeit. Besonders bei Substanzen, die nicht metabolisiert werden, sondern überwiegend renal ausgeschieden werden, erweist sich die Bestimmung von Arzneikonzentrationen im Sammelurin äußerst sinnvoll. Günstigerweise wird der Urin in mehreren Zeitperioden gesammelt. Entscheidend für die Konzentrationsmenge ist der Zustand der Nierenfunktion und die vollständige Sammlung des Urins in den einzelnen Zeiträumen. (15,133,255).

6. Clearance

Im allgemeinen unterscheidet man zwischen totaler, renaler und extrarenaler (= hepatischer oder metabolischer) Clearance sowie intrinsischer Clearance.

Die totale Clearance einer Substanz aus dem Blut beschreibt diejenige Plasmamenge (ml), die pro Zeiteinheit (min) von der betreffenden Substanz über alle Eliminationswege befreit wird. Hierunter fallen sowohl die Ausscheidung über die Niere, Biotransformation in der Leber, als auch die Metabolisierung zu inaktiven Produkten. Um diese Größe richtig zu verstehen, muß man im Auge behalten, daß das Plasma einen Bestandteil des ganzen Distributionsraumes bildet. Deshalb betrifft die Clearance nicht nur das Plasma, sondern den ganzen Distributionsraum (172). Im einzelnen erweist es sich als sinnvoll, die Eliminationsorgane zu unterscheiden. Falls eine Substanz in erster Linie über die Niere ausgeschieden wird, ist die renale Clearance der wichtigere Parameter, bei Ausscheidung über die Leber die hepatische Clearance. Rowland und Mitarb. (230) sowie Wilkinson und Shand (275) modifizierten den Clearancebegriff, indem sie eine intrinsische Clearance diskutierten. Unter intrinsischer Clearance ist die größtmögliche Clearance eines Organs (z.B. Leber oder Niere) durch die "intrinsische" Fähigkeit dieses Organs bei theoretisch uneingeschränktem Blutfluß zu diesem Organ zu verstehen (230). Intrinsische Fähigkeit der Leber beispielsweise wird als die Fähigkeit dieses Organs zur Eliminierung eines Medikamentes verstanden, die unabhängig von der Anflutungsrate dieses Medikamentes zur Leber ist. Die Leberclearance einer Substanz mit niedriger intrinsischer Clearance wird nicht wesentlich durch einen veränderten Blutfluß beeinflußt. Auf der anderen Seite zeigen Substanzen mit hoher Leberclearance (über 70%) eine starke Abhängigkeit der Verfügbarkeit von der Leberdurchblutung und eine geringe Abhängigkeit von Veränderungen des metabolisierenden Systems (193,286).

4.1.3. Absorption von Pharmaka

Unter Absoption versteht man die Aufnahme eines Arzneistoffes in die systemische Zirkulation unter Überwindung biologischer Barrieren am Absorptionsort.

Das Ausmaß der Absorption hängt von der Menge des verabreichten Arzneistoffes ab, die in unveränderter Form in die systemische Zirkulation gelangt (225). Die wichtigsten Komponenten in der gastrointestinalen Absorption stellen die pH-abhängige passive Diffusion und die Magenentleerungszeit dar (167). Die oben bereits erwähnten Einflußgrößen werden hier zum großen Teil aufgeführt.

Wenn ein Medikament nach oraler Gabe in den systemischen Kreislauf gelangen soll, muß es im Magen-Darm-Trakt das Mukosaepithel überwinden (185). Die Mechanismen zur Überwindung verschiedener Zellmembranen (Gastrointestinaltrakt, Plasmamembran u.a.) sind im Prinzip gleich (114). Nach der Beschreibung von Hogben (108) besteht die Wand des Gastrointestinaltraktes aus einer komplexen mosaikartigen Aneinanderlagerung von Lipiden, Proteinen, Lipoproteinen und Polysacchariden. Dadurch bekommt die Lipoidlöslichkeit von Substanzen eine besondere Bedeutung. Zur Überwindung von Zellmembranen sind grundsätzlich zwei Mechanismen möglich, die sich weiter unterteilen lassen (80):

a) passive Prozesse
   - passive Diffusion
   - Filtration

b) trägergebundener aktiver Membrantransport
   - aktiver Transport
   - erleichterte Diffusion

zu a) passive Prozesse
Die häufigste Form des Transportes von Medikamenten durch die Zellmembran stellt die passive Diffusion dar (185). Damit eine

passive Diffusion möglich ist, muß an der Membran ein Konzentrationsgefälle für die diffundierende Substanz vorhanden sein. Dieser Transport durch die Membran ist direkt proportional zu der Größe des Konzentrationsgefälles auf der anderen Seite der Membran und dem sogenannten Lipid-Wasser-Partition-Koeffizienten der Substanz (167). Die Absorption von Medikamenten aus dem Intestinum wird durch einen niedrigen Ionisierungsgrad der Substanzen bei dem jeweiligen pH-Wert der intestinalen Absorptionsoberfläche, durch einen hohen Lipid-Wasser-Partition-Koeffizienten der nicht-ionisierten Substanz sowie durch eine kleine Molekülgröße gefördert (133).

Die Darmpassage von Arzneimitteln ist entscheidend vom pH-Wert des umgebenen Milieus (pH im Duodenalsaft ca. 5-6, in der Flüssigkeit des proximalen Jejunum 7-8 und pH 8 im Dickdarm (167))und des pka-Wertes des Medikamentes abhängig.

Die meisten Pharmaka sind schwache Säuren oder schwache Basen. Da schwache Säuren oder Basen sowohl in ionisierter als auch in nicht-ionisierter Form vorliegen, ist es für die nicht-ionisierten Moleküle leicht, durch die Zellmembran zu diffundieren, da sie in dieser Form gut lipidlöslich sind. Hingegen ist es auf Grund der geringen Lipidlöslichkeit für ionisierte Moleküle fast unmöglich, die lipophile Membran durch Diffusion zu überwinden. Polare Substanzen gelangen eher durch Filtration zwischen den Zellen durch die Darmwand (114). Diese Abhängigkeit der Absorption eines Moleküls von seinem Ionisierungsgrad wurde von Brodie und Hogben (108) als pH-Partition-Hypothese formuliert. Aus dieser Theorie läßt sich folgern, daß schwache Säuren eher über die Magenschleimhaut resorbiert werden. Hingegen werden schwache Basen eher im Dünndarm resorbiert.

Interessanterweise haben die meisten oralen Penicilline einen hohen Ionisierungsgrad (pka unter 3) und werden trotz dieser geringen Lipidlöslichkeit gut absorbiert. Barza und Weinstein (10) führen dies auf die Affinität der Penicillinmoleküle zur Mukosaoberfläche und die Stabilität der Substanzen

in saurem Mileu zurück. Eine besondere Bedeutung kommt der Absorptionsoberfläche im Gastrointestinaltrakt zu, die in direkter Abhängigkeit zum Füllungszustand insbesondere des Magens steht. Die Filtration, d.h. die Passage von kleinen (Radius ca. 4 Å) hydrophilen polaren und nicht-polaren Substanzen durch wassergefüllte Kanäle in der Zellmembran, spielt bei Antibiotika eine untergeordnete Rolle.

zu b) trägergebundener aktiver Membrantransport
Ein aktiver Transport von Medikamenten findet in erster Linie an neuronalen Synapsen, tubulären Zellen der Nieren oder Hepatozyten statt (80). Der aktive Transport zeichnet sich durch Selektivität, kompetitive Hemmung, Verbrauch von Energie und Bewegung gegen einen elektrochemischen Gradienten aus. Das Phänomen der erleichterten Diffusion scheintnoch etwas unklar zu sein. Dieser Vorgang beschreibt einen trägergebundenen ("carrier") Transport ohne Verbrauch von Energie, der nicht gegen einen elektrochemischen Gradienten stattfinden kann. Mit diesem Mechanismus wird in erster Linie versucht, den Transport von endogenen Substanzen über biologische Membranen zu erklären (80).

4.1.4. Einflußgrößen auf die Bioverfügbarkeit

Koch-Weser (133) unterscheidet prinzipiell bei oral verabreichten Medikamenten zwischen solchen Faktoren, die durch das Medikament bestimmt sind, und solchen, die durch die individuelle Charakteristik des Patienten bedingt sind. Diese Einflußgrößen lassen sich wie folgt zusammenfassen (133):

1. Eigenschaften des Medikamentes
   - Inaktivierung vor der gastrointestinalen Absorption
   - Biotransformation im Darmlumen oder in der Leber
   - unvollständige Absorption

2. Zusammensetzung der Arzneispezialität
   - Zustand des Arzneistoffes
   - Zusätze wie galenische Hilfsstoffe
3. Interaktionen mit anderen Substanzen im Gastrointestinaltrakt
   - mit Nahrung
   - mit anderen Medikamenten
4. Patientenmerkmale
   - gastrointestinaler pH
   - gastrointestinale Motilität
   - gastrointestinale Perfusion
   - gastrointestinale Flora
   - gastrointestinale Anatomie
   - Malabsorption
   - Leberfunktion
   - genetischer Phänotyp

4.1.4.1. Medikamentbedingte Faktoren

Da ein oral verabreichtes Medikament erst einmal aufgelöst werden muß, um absorbiert werden zu können, hängt der Umfang der Absorption einer Substanz stark von dessen Löslichkeit ab. Flüssige Zubereitungen werden verständlicherweise am besten absorbiert. Wäßrige Lösungen werden besser als ölige Suspensionen oder Tabletten absorbiert, da sie sich rascher mit der wäßrigen Phase im Darmlumen vermischen (214). Für feste Substanzen wie Kapseln oder Tabletten ist die Auflösbarkeit (Dissolution) im Darmlumen ein limitierender Faktor. Falls die Substanzen nicht vollständig aufgelöst werden, kann auch nur ein bestimmter Prozentsatz in die systemische Zirkulation gelangen. Ferner spielen die physikalischen Eigenschaften des Medikamentes wie Teilchengröße und -oberfläche sowie Substanzbeschaffenheit eine Rolle. Die Substanz kann im kristallinen oder amorphen Zustand vorliegen. In der

Regel wird ein Medikament mit galenischen Hilfsstoffen, wie z.B. Füllmitteln, Bindemitteln, Emulgatoren, Surfactants, Konservierungsmitteln und oberflächlichen Schutzfilmen zusammengesetzt (214). Medikamente, die vom Magensaft schnell zerstört werden oder gastrointestinale Beschwerden hervorrufen können, werden mit Schutzmitteln ("coatings") überzogen, wodurch eine frühzeitige Auflösung im Magen verhindert werden soll. Dadurch sinkt aber auch der Anteil an verfügbarer Dosis (80,133,243). Hieraus ergibt sich auch die Frage der Stabilität von Medikamenten in biologischen Flüssigkeiten. Von Penicillin G und Carbenicillin ist bekannt, daß sie im Magensaft auf Grund der geringen Säurestabilität schnell inaktiviert werden. Die Entwicklung führte zu säurestabileren Zubereitungen wie Penicillin V und anderen Derivaten der Penicillansäure (10). Penicillin V wie auch die meisten Sulfonamide werden in Form eines Natriumsalzes gut absorbiert. Nach Jollow und Brodie (114) steigern in Salzform verabreichte Medikamente die Lösungsrate dieser Substanzen, indem sie um die kristalline Oberfläche der Substanz eine Pufferschicht schaffen, deren pH-Wert höher liegt als der pH des Magensaftes. Die orale Verfügbarkeit von Salizylsäure wurde beispielsweise durch die Bildung eines Kalziumsalzes entscheidend verbessert (214).

Wie bereits erwähnt bildet der gastrointestinale pH einen wichtigen Faktor für die Absorption und den Absorptionsort von schwachen Säuren oder Basen. Säuren wie Barbiturate oder Salizylate werden demnach schneller aus dem Magen absorbiert, während Basen wie Ephedrin und Aminopyrine eher aus dem Dünndarm absorbiert werden. Wenn dagegen die Magensäure durch Antazida neutralisiert wird, können schwache Basen auch stärker im Magen absorbiert werden, schwache Säuren aber eher weniger (114,185).

4.1.4.2. Patientenbedingte Faktoren

Neben den physiko-chemischen Eigenschaften und der Verabreichungsform eines Arzneimittels sowie den Bedingungen an biologischen Membranen spielen physiologische Kriterien seitens des Patienten eine erhebliche Rolle. Kriterien wie Magenentleerungszeit und damit Verweildauer des Medikamentes, Tonus und Motilität von Magen oder Dünndarm und Füllungszustand des Gastrointestinaltraktes haben einen entscheidenden Einfluß auf die Absorption von Pharmaka (114,167). Diese Kriterien werden noch durch Variablen wie beispielsweise der Temperatur des Essens, Art und Umfang einer Diät, Fettgehalt des Essens, Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes oder Bettlägerigkeit des Patienten mit geprägt (133,167).

Die Einschätzung solcher Faktoren wird nicht nur durch die individuelle Verschiedenheit von Patienten untereinander beeinträchtigt, sondern auch von dem unterschiedlichen Absorptionsverhalten eines Individuums je nach Aktivitätszustand, physiologischen Tagesschwankungen, Stress oder anderen Faktoren.

Die Zusammensetzung der gastrointestinalen Sekrete und Flüssigkeiten beeinflußt die Absorption von Pharmaka in erster Linie durch den Umfang der Dissolution (167). Das Volumen der gastrointestinalen Flüssigkeit bewirkt dabei durch Zunahme der absorbierenden Oberfläche eine Veränderung der Absorptionsrate. Nahrungsaufnahme mit einem hohen Gehalt an Flüssigkeit oder auch nur große Flüssigkeitsmengen allein bewirken eine verstärkte und umfangreichere Absorption von Medikamenten (266).

Welling und Mitarb. konnten nachweisen, daß in Abhängigkeit der zugeführten Wassermenge eine erhöhte systemische Verfügbarkeit für Amoxicillin und Erythromycin vorlag (269,266,268). Neben der Absorptionsoberfläche kommt dem pH-Wert in den Organen des Magen-Darm-Traktes besondere Bedeutung zu. Im Magen liegt der pH bei 1 - 3, steigt im Duodenum durch

pankreatische Sekretion auf 5 - 6 und erreicht im Dickdarm schließlich einen Wert von 8. Hiervon wird noch der virtuelle pH-Wert der absorbierenden Oberfläche unterschieden (167). Neben der gesteigerten Dissolution und Absorption von basischen Medikamenten bei Säuresekretion scheint die Gallesekretion die Auflösung von Komponenten mit geringer Wasserlöslichkeit zu beschleunigen. Gallensalze sollen die Bioverfügbarkeit von Kanamycin und Polymyxin durch Komplexbildung herabsetzen (167,269).

Die Magenentleerung gilt als weiterer, geschwindigkeitsbestimmender Faktor für die Absorption von Medikamenten aus dem Dünndarm. Tonus und Motilität des Magens, welche die Entleerung bestimmen, variieren mit der Menge und dem Umfang des aufgenommenen Essens und osmotischen Druckgradienten. Von der Entleerungsrate ist die Verweildauer der Medikamente im Magen und Dünndarm abhängig. Eine Verlängerung der Entleerungsrate im Magen kann zur frühzeitigen Auflösung von Medikamenten führen, die eigentlich erst im Duodenum aufgelöst werden sollen und damit ihre Wirkung verlieren. Für Amoxicillin und Cefalexin konnte von Lode (154) nachgewiesen werden, daß die Absorption im Duodenum erfolgt.

Von einigen Medikamenten ist bekannt, daß sie bereits in der Mukosa des Magens oder Dünndarms metabolisiert werden, bevor sie die systemische Zirkulation erreichen oder durch die Metabolisierung erst die aktive Substanz gebildet wird. L-Dopa und Chlorpromazin werden in der Mukosa des Magens metabolisiert. Der Umfang der Verfügbarkeit nach oraler Gabe hängt bei diesen Medikamenten stark von der Entleerungsgeschwindigkeit des Magens ab, da der entscheidende Anteil erst im Duodenum absorbiert wird (114,167).

Die Metabolisierung von Medikamenten kann durch die metabolisierenden Enzyme im gastrointestinalen Lumen, durch die Mikroflora und durch Epithelzellen der Mukosa erfolgen. Man nimmt vom Chloramphenicol an, daß die oral verabreichte Estherform im Dünndarm erst zur aktiven Substanz hyrolysiert

wird (167,243). Bekanntlich wird Chloramphenicol durch die Glucoronyl-Transferase der Leber inaktiviert (167,243). Die Metabolisierung von einigen Cephalosporinen wie Cefalotin, Cephapirin und Cefotaxim zu ihren Desacetylmetaboliten findet erst in der Leber statt. Die Durchblutung des Magen-Darm-Traktes scheint eher eine untergeordnete Bedeutung zu haben. Zwar nimmt das Splanchnicusgebiet etwa 28% des HZV's auf, doch konnten Absorptionsunterschiede auf Grund einer veränderten Perfusionsrate bisher nur bei Tieren nachgewiesen werden (167).

4.1.4.3. Nahrung und Medikamente

Obwohl eine gewisse Absorption von Nahrung und Medikamenten bereits im Magen erfolgt, wird der überwiegende Teil der Absorption erst im Dünndarm vollzogen. Durch die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung und Medikamenten können die oben beschriebenen physiologischen Bedingungen verändert werden. Medikamente können mit Nahrungsbestandteilen oder mit anderen Medikamenten reagieren. Nahrungsaufnahme kann die Absorption von Medikamenten im Dünndarm verlangsamen, wenn die Magenentleerung verzögert vonstatten geht. Dadurch kann die Wirkung einiger Medikamente wie Penicillin oder Erythromycin auf Grund geringer Absorption herabgesetzt sein. Das Gegenteil kann ebenfalls eintreten, wenn Medikamente normalerweise nur unvollständig absorbiert werden, sie auf Grund einer längeren Verweildauer im Speisebrei verstärkt verfügbar werden. Griseofulvin wird bei Nahrungsaufnahme besser absorbiert (133,214,269). Welling hat verschiedene Antibiotika hinsichtlich der Beeinflussung ihrer Absorption durch Nahrung in vier Gruppen aufgeteilt (269). Angaben über den Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme teilt der Autor nur im Einzelfall mit. Auffällig erscheint in dieser Einteilung, daß verschiedene zitierte Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen:

1. Substanzen, deren Absorption durch Nahrungsaufnahme verringert sein kann:
   Hierzu gehören die meisten Penicilline wie Penicillin G, Penicillin V, Ampicillin, Amoxicillin, Pivampicillin, Nafcillin. Ferner gehören Cefalexin, Tetracycline, INH, Rifampicin und Erythromycin in diese Gruppe.
2. Substanzen deren Absorption durch Nahrungsaufnahme verzögert sein kann:
   Erwähnt werden hier Cefalexin, Cefradin, Cefachlor und einige Sulfonamide.
3. Substanzen, deren Absorption durch Nahrungsaufnahme wahrscheinlich unverändert ist:
   In diese Gruppe werden je nach Studie Penicillin V (Säure), Amoxicillin-Kapseln, Ampicillin-Suspension bei Kindern und Spiramycin gezählt.
4. Substanzen, deren Absorption durch Nahrungsaufnahme gesteigert sein kann:
   Griseofulvin, Nitrofurantoin, Sulfametoxydiazine, Alafosin und mit einer leichten Steigerung Hetacillin.

Die unterschiedliche Zuordnung von Amoxicillin und Cefalexin in den ersten drei Gruppen kann man als Zeichen für die erheblichen individuellen Variationen werten.

Interaktionen von Medikamenten im Magen-Darm-Trakt sind zum Teil angesprochen und in der Literatur vielfältig erwähnt worden (80,167).

Bei leberkranken Patienten ist eine Therapie mit mehreren Medikamenten keine Seltenheit. Hier sei daher nur kurz auf mögliche Interaktionen bei der antibiotischen Therapie eingegangen. Die Absorptionsrate von Tetracyclinen wird durch gleichzeitige Einnahme von Milch oder Antazida durch Chelatbildung vermindert (80). Auch bei Penicillinen, Sulfonamiden und Furadantin kann die Absorptionsrate durch Antazida herabgesetzt sein (143), da der ionisierte Anteil auf Grund von pH-

Verschiebungen zunimmt. Von Substanzen wie Salicylaten, Phenylbutazon oder Probenecid ist bekannt, daß sie stärker als Sulfonamide und Penicilline an Plasmaproteine gebunden werden und diese Antibiotika aus ihrer Eiweißbindung verdrängen. Der erhöhten Blutungsbereitschaft bei der Antikoagulantientherapie mit Cumarinen bei gleichzeitiger Gabe von Ampicillin, Sulfonamiden oder Nalidixinsäure wird die gleiche Ursache zugeschrieben (143). Norly und Mitarb. (195) konnten nachweisen, daß die gleichzeitige Gabe von Furosemid und Cephaloridin die Eliminationshalbwertzeit des Cephalosporins signifikant verlängert. Furosemid wird u.a. auch bei der Aszitestherapie eingesetzt.

4.2. Allgemeine Charakteristik der Leberzirrhose mit ihren funktionellen und pathophysiologischen Auswirkungen

Thaler versteht unter Leberzirrhose einen knotigen Umbau des Leberparenchyms, der mit Narbenbildung und einer Umwandlung des Gefäßapparates einhergeht (253). Als Kriterien müssen also erfüllt sein (13,72):

1. Es muß ein Umbau der Leberarchitektur stattgefunden haben mit Veränderung des normalen Läppchenaufbaus. Dieser Umbau beinhaltet
2. die Ausbildung von Regeneratsknoten und die Entwicklung von Bindegewebssepten, welche die Regeneratsknoten umscheiden und sie miteinander verbinden; dadurch kommt es zwangsläufig zu
3. neuen Gefäßverbindungen zwischen Pfortaderstromgebiet und Systemkreislauf mit intrahepatischen und extrahepatischen portokavalen Shunts.

Bei der voll ausgebildeten Zirrhose kommt es zu der sogenannten Kapillarisation der Lebersinusoide, d.h. Entwicklung einer Basalmembran an den Leberzellplatten, mit Erschwerung des

Stoffaustausches zwischen vorbeiströmenden Blut und Leberzelle. Über diese Kapillaren wird nicht nur das Pfortaderblut, sondern auch das in die Sinusoide mündende sauerstoffreiche Leberarterienblut am Leberparenchym zu den Lebervenen vorbeigeshuntet (13). Den Veränderungen im Gefäßsystem kommt große Bedeutung zu.

Die Zirrhose läßt sich nach vier Kriterien klassifizieren: morphologisch, dynamisch, klinisch und ätiologisch (72). In der Differenzierung dieser Kriterien gehen die einzelnen Meinungen auseinander (13,72,142,253). Morphologisch läßt sich zwischen mikronodulärer, makronodulärer, gemischt mikro- und makronodulärer und multilobulärer Zirrhose unterscheiden (13,72). Für die klinischen Belange ist eher die Frage nach der entzündlich-degenerativen Aktivität des Krankheitsprozesses und damit die Progredienz von Interesse. Ätiologisch gesehen kommen vor allem der Alkoholismus und die Virushepatitis in Betracht. Der Alkoholismus wird mit bis zu über 50% der Fälle (14,72) an erster Stelle genannt, es folgt die Virushepatitis mit 30 - 45% (13,253) je nach Autor, sowie mit etwa 10% Gallenwegserkrankungen. Allerdings bleibt bei 20 - 40% der Patienten mit Leberzirrhose die Ätiologie ungeklärt (sog.kryptogene Zirrhosen). Prognostisch ist die Leberzirrhose weiterhin eine ernste Krankheit. Je nach Statistik sterben 10 - 50% der Patienten innerhalb eines Jahres nach Bekanntwerden der Erkrankung (13,46,142). Diese Problematik zeigte sich auch indirekt bei dieser Untersuchung. Von den Patienten mit Leberzirrhose, die ich für diese Untersuchung ansprechen wollte, waren bereits etwa 15% verstorben, bei denen die Diagnosestellung und der Klinikaufenthalt ca. erst ein halbes bis zu einem Jahr zurücklagen. An der Spitze der Todesursachen stehen das Leberkoma und die Ösophagusvarizenblutung mit je ca. 30% (142,253).

Die Leberzirrhose geht einher mit einer Vielzahl von pathologischen und pathophysiologischen Veränderungen in anderen Organsystemen. Die kardiovaskuläre Funktion eines Zirrhose-

patienten ist durch eine hyperdyname Zirkulation charakterisiert mit erhöhtem Herzzeitvolumen, vergrößertem Blutvolumen und vermindertem peripheren Widerstand (72). Häufig entwickelt sich ein Aszites durch die portale Hypertonie, Verminderung des onkotischen Druckes infolge der Hypalbuminämie und des sekundären Hyperaldosteronimus (13). Im Endstadium der Erkrankung tritt häufig eine terminale Niereninsuffizienz auf, die als hepatorenales Syndrom bezeichnet wird (142).

In der Regel läßt sich keine Korrelation zwischen Leberfunktionstest oder Aktivitätsgrad der Lebererkrankung und dem renalen oder intrarenalen Blutfluß herstellen (122).

Aus pharmakokinetischer Sicht ist die Veränderung in Absorption Distribution und Exkretion von Interesse. Die Absorption von Medikamenten kann durch Lebererkrankungen beeinträchtigt sein. Malabsorption und Steatorrhoe sind bei Zirrhosepatienten bekannt (72,227). Als Ursache für die Malabsorption werden eine verminderte Gallensäuresekretion, eine geringere Reproduktionsrate des intestinalen Epithels oder Blutstase bei portaler Hypertension auf Grund der Leberzirrhose diskustiert (72,227). Da ein größerer Prozentsatz der Zirrhosepatienten Alkoholiker sind, wäre noch an eine Interaktion zwischen Alkohol, Medikamenten und Nahrung zu denken. Äthylalkohol setzt ja bekanntlich die Enzymaktivität der intestinalen Mukosa herab (72). Ein anderes Kriterium stellt die Entwicklung von peptischen Ulzera im Duodenum (hepatogene Ulzera) dar. Bei schätzungsweise 10 - 15% der Zirrhosepatienten lassen sich Ulzera duodeni nachweisen (237). Silen und Mitarb. (237) nehmen an, daß eine starke gastrinfördernde Substanz existiert, die normalerweise bei intakter Leberfunktion in der Leber inaktiviert wird. Eine unvollständige Inaktivierung dieser Substanz fördert schließlich die Gastrinsekretion. Dies würde auch erklären, daß bei Patienten mit portokavaler Anastomose eine vermehrte Ulcushäufigkeit registriert wird im Vergleich zu nicht-operierten Zirrhosekranken (248).

Das Blut wird überwiegend an der Leber vorbeigeshuntet, so

daß sekretionsfördernde Substanzen nicht in der Leber inaktiviert werden können. Auf den Einfluß des pH-Wertes auf die Absorption wurde in Kapitel 4.1.3. hingewiesen.

Die Distribution von Arzneimitteln ist besonders von deren Eiweißbindung abhängig. Albumin ist das quantitativ gesehen wichtigste Eiweiß für die Plasmabindung von Medikamenten. Die Albuminkonzentration ist bei Zirrhosepatienten oft erniedrigt und wird als wichtiges diagnostisches Kriterium beurteilt (13,23). Interessanterweise ist der Gesamtalbuminpool des Körpers häufig nicht verringert. Es besteht bei der Leberzirrhose auch keine direkte Proportionalität zwischen der Albuminkonzentration und der Fähigkeit der Leber, Proteine zu synthetisieren (72).

Die Hypoalbuminämie bei Leberzirrhose resultiert aus einer Kombination von vergrößertem Plasmavolumen welches eine Verdünnung der Serumeiweiße verursacht, einer verringerten hepatischen Albuminsynthese und einem Verlust von Albumin aus dem Intravasalraum in die Peritonealhöhle. Für die Entstehung von Aszites haben neben der Hypoalbuminämie der sekundäre Hyperaldosteronimus, Pfortaderhochdruck und verminderte renale Ausscheidung entscheidende Bedeutung. Bis zu 25% des Gesamtkörperalbumins kann im Aszites vorhanden sein. Es ist vorstellbar, daß Pharmaka mit einer hohen Eiweißbindung bei Vorliegen von Aszites ein anderes Distributions- und Eliminationsverhalten aufweisen.

Nach Lanao und Mitarb. (297) soll Aszites das pharmakokinetische Verhalten des Aminoglykosids Amikacin in Form einer langsameren Distributionsphase bei unveränderter Eliminationsphase im Vergleich zu gesunden Probanden beeinflussen. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß Aszites auf Grund der pharmakokinetischen Analyse zum zentralen Kompartiment (s. 2-Kompartiment-Modell) zugerechnet werden kann. Hingegen waren Chalas und Mitarb. (38) nach der Untersuchung von Ampicillin bei Leberzirrhose der Meinung, daß der Aszites als eigenes Kompartiment mit eigener Eliminationscharakteristik angesehen werden

muß. Welchen Einfluß das Vorhandensein von Aszites auf das pharmakokinetische Verhalten von Pharmaka ausübt, muß daher wohl für jede Substanz getrennt betrachtet werden.

Die Frage des Einflusses einer Leberzirrhose auf die Nierenfunktion wird kontrovers diskutiert. Es wird zwar allgemein akzeptiert, daß die Nierendurchblutung von Zirrhosepatienten, die bereits eine funktionelle Niereninsuffizienz entwickelt haben, herabgesetzt ist. Der Einfluß der Zirrhose auf die Nieren bei intakter Nierenfunktion wird allerdings unterschiedlich beurteilt (60,72,122,199). Daß der renale Blutfluß sowohl normal als auch verringert sein kann, hängt wohl in erster Linie vom Vorhandensein von Aszites ab. Zirrhosepatienten, die keinen Aszites haben, weisen anscheinend auch keine veränderte Nierenfunktion oder eine renale Minderdurchblutung gegenüber gesunden Probanden auf (72,122). Die Nierenfunktion gewinnt bei der Differenzierung einer verlangsamten Exkretion von Pharmaka zwischen veränderter Leber- oder Nierenfunktion eine entscheidende Bedeutung.

Zu den klinischen Folgen, die ursächlich mit der operativen Anlage einer portokavalen Anastomose in Verbindung gebracht werden, können gezählt werden: hämodynamische Veränderungen, die portokavale Encephalopathie, Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und Diabetes mellitus, Hämosiderose der Leber und Ulcus pepticum (248). Die Interaktionen im Arzneimittelmetabolismus und in der -ausscheidung sind vielfältig vorstellbar.

4.3. Medikamentenstoffwechsel bei Lebererkrankungen

Der Einfluß von Lebererkrankungen auf die Pharmakokinetik von Medikamenten hat eigentlich erst in den letzten 5 - 10 Jahren durch Übersichtsarbeiten von Wilkinson und Shand (275), Blaschke (23), George (75), Roberts (227) und Rollins (229) an Bedeutung gewonnen. Die Beeinträchtigung der Elimination

von Medikamenten, die überwiegend hepatisch metabolisiert werden, kann bei chronischen Lebererkrankungen recht umfangreich sein. Die Veröffentlichungen in der Literatur zeigen allerdings bei gleichen Substanzen zum Teil unterschiedliche Ergebnisse.

Die Tabelle 38 zeigt eine Zusammenstellung von Medikamenten, bei denen eine gestörte Elimination bei Lebererkrankungen diskutiert wird (nach Gugler 90).

Elimination gestört		Elimination ungestört
Acetaminophen	Meprobamat	p- Aminosalicylsäure
Aminopyrin	Morphin	Chloramphenicol*
Amobarbital	Pentobarbital*	Chlorpromazin
Antipyrin*	Phenobarbital	Dicumarol
Chloramphenicol*	Phenylbutazon*	Pentobarbital*
Chlormethiazol	Prednison	Phenylbutazon*
Clindamycin	Propranolol	Phenytoin
Clofibrat	Rifampicin	Salicylsäure
Diazepam	Theophyllin	Tolbutamid*
Hexobarbital	Tolbutamid*	Valproinsäure*
Lidocain	Valproinsäure*	
Meperidin	Verapamil	

* widersprüchliche Literaturdaten

Tab. 38 Elimination von Medikamenten bei chronischen Lebererkrankungen (90)

Als mögliche Erklärungsansätze für derartige Unterschiede ergeben sich nach Gugler und Eichelbaum (90):

1. Die meisten chronisch leberkranken Patienten erhalten eine Reihe von Medikamenten, die mit der jeweils untersuchten Substanz über Induktion in Interaktion treten können.

2. Eine exakte makroskopische/histologische Diagnose ist häufig nicht angegeben. Eine Zirrhose kann zu vollständig anderen pharmakokinetischen Daten führen als eine Hepatitis (28,51).

3. Der Funktionszustand der Leber läßt sich nicht ausreichend charakterisieren. Während bei der Niereninsuffizienz mit der glomerulären Filtrationsrate und dem renalen Plasmafluß genaue Parameter zur Verfügung stehen, welche die renale Elimination des Arzneimittels beschreiben, fehlt ein solcher globaler Funktionstest für die Leber. Die Bestimmung der Indozyaningrün-Clearance erscheint für die Schätzung der Exkretion von Präparaten geeignet, deren Elimination in erster Linie von der Leberdurchblutung abhängt. Der Aminopyrin-Test erlaubt hingegen eine Aussage über Substanzen, deren Ausscheidung von der Aktivität der Arzneimittel abbauenden Enzyme der Leber beeinflußt wird (206).

4. Die unterschiedlichen Metabolisierungswege von Medikamenten werden durch Lebererkrankungen verschieden beeinflußt. Oxydative Prozesse (Phase I - Reaktionen) sind störanfälliger als Konjugierungsvorgänge (Phase II - Reaktionen).

Physiologische Größen, welche die Pharmakokinetik von Medikamenten bei chronischen Lebererkrankungen bestimmen, sind die intrinsische Clearance, Leberdurchblutung, portosystemische Shuntbildung und die Plasmaeiweißbindung (23,24,21, 51,99,90,75,193,206,219,227,273,275,277,278).

Die pathophysiologischen Veränderungen solcher Determinanten und ihre pharmakologischen Folgen bei Patienten mit Lebererkrankungen lassen sich nach Bircher (20) wie folgt formulieren:

Pathophysiologische Ursachen	Pharmakologische Folgen
1. Verringerte Leberdurchblutung bei Zirrhose, Pfortaderthrombose, Budd-Chiari-Syndrom u.a.	Niedrigere Clearance von Medikamenten mit intensiver Lebermetabolisierung
2. Portale Shunt-Bildung bei Zirrhose, Pfortaderthrombose, postoperativ	Gesteigerte Bioverfügbarkeit von Medikamenten mit hoher Metabolisierungsrate
3. Verringerte Leberzellmasse bei Zirrhose, akuter oder chronisch aktiver Hepatitis	Geringere systemische Clearance von Medikamenten mit geringer hepatischer Metabolisierung
4. Cholestase bei primär biliärer Zirrhose, medikamentinduziert	Herabgesetzte Biotransformation
5. Geringere Eiweißbindung bei Hepatitis, Cholestase fortgeschrittener Zirrhose	Gesteigerte Anflut von Medikamenten zur Leber und in das Gewebe
6. Veränderte Pharmakologie bei shuntbedingter Encephalopathie, sek. Hyperaldosteronismus	Veränderte Medikamentenwirkung, wie z.B. stärker sedierende Wirkung von Sedativa

Obwohl Begriffe wie hepatische Clearance, Biotransformation, Leberdurchblutung und first-pass-Effekt nicht voneinander zu trennen sind, sollen sie aus Übersichtlichkeitsgründen einzeln diskutiert werden.

4.3.1. Hepatische Biotransformation

Neben der Niere stellt die Leber das Hauptteliminationsorgan des Körpers dar. Unter den pathophysiologischen Störungen, welche die Pharmakokinetik hepatisch eliminierter Medikamente verändern, spielt eine verminderte hepatozelluläre Kapazität für den Arzeimetabolismus eine zentrale Rolle (206,227). Die hepatische Elimination von Medikamenten kann über Biotransformation der jeweiligen Substanz in einen oder mehrere Metaboliten oder durch Ausscheidung über die Galle ohne entscheidenden Metabolismus erfolgen (278). Über eine Reihe von enzymatischen Reaktionen werden lipophile Substanzen in wasserlösliche Verbindungen umgewandelt, die dann über die Niere oder die Galle ausgeschieden werden können (s. Abb. 26, n. Remmer). Die meisten Fremdstoffe sind jedoch besser lipidlöslich als wasserlöslich. Die Leber stellt praktisch das einzige Organ dar, das eine Kumulation von lipidlöslichen Substanzen verhindern kann, weil sie über Enzymsysteme verfügt, die Fremdstoffe durch Überführung in wasserlösliche Metaboliten ausscheidungsfähig machen kann (221,222).

Bei den chemischen Reaktionen, die an der Biotransformation beteiligt sind, läßt sich zwischen nicht-synthetischen (I. Phase) und synthetischen Reaktionen (II. Phase) unterscheiden (276). Für die meisten Pharmaka laufen diese Reaktionen im mikrosomalen Enzymsystem der Leber ab. Das nicht-mikrosomale Enzymsystem spielt eine geringere Rolle (215).

In der I. Phase (non synthetic reactions) finden oxydative, reduktive oder hydrolytische Prozesse am Wirkstoffmolekül statt. Die II. Phase besteht aus Konjugationsreaktionen. Die vorher umgewandelten Moleküle werden an organische Säuren gebunden (Glucurondierung, Acetylierung) (276).

Das mikrosomale Enzymsystem ist in dem endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle lokalisiert. Mikrosomale Enzyme lassen sich auch in der Niere und im Epithel des Magen-Darm-

Traktes nachweisen. Der sogenannte first-pass-Effekt in der Darmwand wird diesen Enzymen zugeschrieben (80). Allerdings entfallen bis zu 5% des gesamten Leberproteins auf die Proteine der Monooxygenasen, so daß andere Organe für den Fremdstoffabbau nur eine geringere Rolle spielen (276). Die mikrosomalen Enzyme katalysieren Glucuronidierungsreaktionen und Oxydationen von Pharmaka. Reduktionen und Hydrolysen werden sowohl von nicht-mikrosomalen als auch den mikrosomalen Enzymen katalysiert. Nicht-mikrosomale Enzyme sind im Gegensatz zu mikrosomalen nicht durch Pharmaka wie z.B. Phenobarbital induzierbar (276). In der I. Phase der Biotransformation haben die Oxydationen die größte Bedeutung (222,276). Im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle werden Oxydationen durch sogenannte mischfunktionelle Oxydasen und Monooxydasen vorgenommen. Hierzu ist das Enzym Zytochrom P-450 notwendig. Zytochrom P-450 hat die Aufgabe, alle lipoidlöslichen Substanzen, die nicht direkt mit Glucuronsäure oder mit Schwefelsäure konjugiert werden können, zu hydrolysieren, so daß sie eine konjugationsfähige Gruppe erhalten können.

Der Grad der Biotransformation durch die mischfunktionellen Oxydasen wird durch die Konzentration an Zytochrom P-450 bestimmt (221). Mawer und Mitarb. konnten bei Leberzirrhosepatienten eine verringerte Clearance von Amobarbital feststellen, einem Barbiturat, das von den Zytochrom P-450 abhängigen mikrosomalen Enzymen metabolisiert wird (165).

Ein verringerter Blutfluß (z.B. bei Leberzirrhose) durch die Leber kann eine Herabsetzung der Biotransformation durch mikrosomale Enzyme bewirken (80).

Sotaniemi und Mitarb. (241) konnten feststellen, daß der Aktivitätsgrad von Zytochrom P-450 und des Antipyrin-Metabolismus in direkter Beziehung zur histologischen Veränderung der Leber steht. Nach Gabe von enzyminduzierenden Substanzen war die Stoffwechselaktivität bei Zirrhosepatienten wesentlich geringer als bei lebergesunden Patienten.

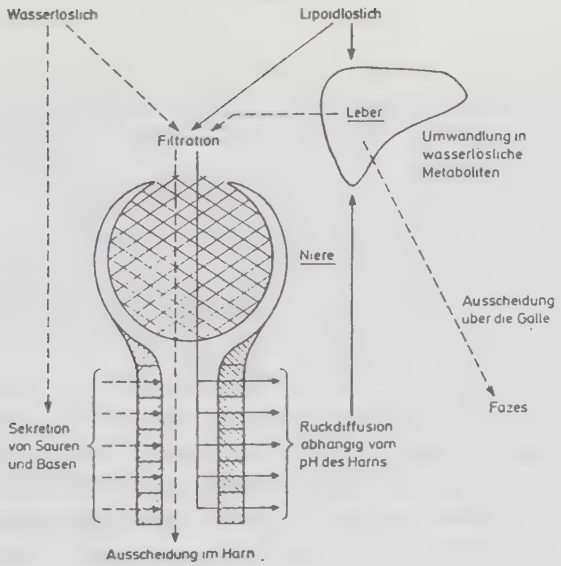


Abbildung 26 : Die Elimination von wasserlöslichen und lipoidlöslichen Fremd-stoffen. Lipoidlösliche Stoffe müssen erst in der Leber in wasser-lösliche umgewandelt werden, bevor sie über die Nieren ausge-schieden werden können. (nach Remmer 221)

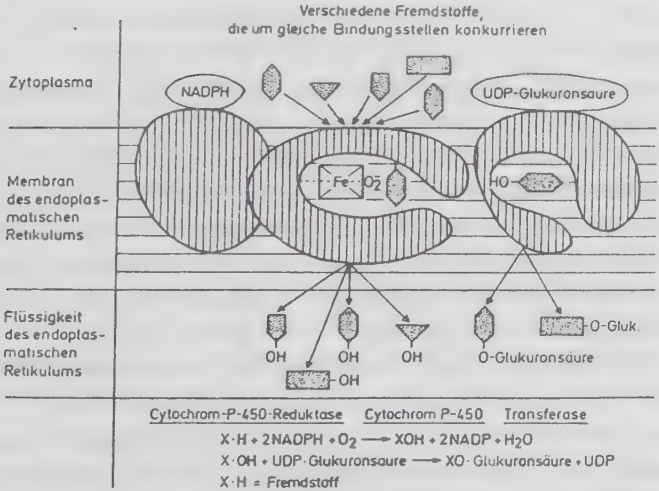


Abbildung 27 : Die Oxydation und Konjugation von Pharmaka in den Phospho-lipidmembranen des endoplasmatischen Retikulums. Zytochrom P – 450 bindet alle lipoidlöslichen Fremdstoffe. (nach Remmer 221)

In der II. Phase (synthetic reactions) werden die in der I. Phase gebildeten Metaboliten mit endogenen Substanzen konjugiert. Gewöhnlich geschieht diese Konjugation mit Glucuronsäure, Sulfat, Glyzin oder mit Glutathion. So werden die Pharmaka in gut wasserlösliche Moleküle umgewandelt, die sowohl durch Filtration als auch durch Sekretion über die Nieren ausgeschieden werden können. Auf diese Weise werden sie auch unwirksam, da sie kaum noch Zellmembranen überwinden können (220,221).

Glucuronide können ebenfalls über die Galle ausgeschieden werden. Auf diesem Weg ist es möglich, daß die glucuronidierten Moleküle durch intestinale oder bakterielle Beta-Glucuronidasen hydrolysiert werden und somit über Reabsorption in den enterohepatischen Kreislauf gelangen können (80). Von dem nicht-mikrosomalen Enzymsystem werden außer den oben erwähnten Glucuronisationen und Oxydationen eine Reihe von Konjugationen, Hydrolysationen und weitere Oxydationen vollzogen. Für die Biotransformation von Sulfonamiden werden diese Reaktionen in Betracht gezogen (80).

Neben der Inaktivierung von Medikamenten können durch hepatische Biotransformation genauso erst aktive Verbindungen entstehen. Vom Phenacetin ist bekannt, daß durch hepatische Biotransformation das ebenfalls analgetische wirksame Paracetamol entsteht. Bei der Biotransformation von Paracetamol werden neben inaktiven Konjugaten mit Glucuronsäure und Sulfaten auch toxische Metabolite gebildet, die schließlich über Konjugation mit Glutathion inaktiviert werden. Die Reihe an Beispielen für die Bildung von aktiven Metaboliten läßt sich mit der Biotransformation von Diazepam zu Oxazepam, Amitriptylin zu Nortriptylin, Imipramin zu Desipramin u.a. beliebig fortsetzen (80,130,206). Bei chronischen Lebererkrankungen kann bei gleichzeitiger Einnahme von verschiedenen Medikamenten über Induktion der mikrosomalen Enzyme die Elimination von Pharmaka verändert sein (273). Levi und Mitarb. (180) fanden heraus, daß die

Eliminationshalbwertzeit von Phenylbutazon bei Patienten mit Lebererkrankungen nur dann gegenüber Normalprobanden signifikant velängert war, wenn die Patienten vor der Untersuchung keine anderen Medikamente eingenommen hatten. Wenn man einzelne Lebererkrankungen im Vergleich betrachtet, so kann man aus der Untersuchung von Branch und Mitarb. (28) schließen, daß Patienten mit Leberzirrhose oder chronisch aktiver Hepatitis eine stärker eingeschränkte Biotransformation aufweisen als Patienten mit akuter Hepatitis oder Cholestase. Von den untersuchten Medikamenten ist nur vom Cefotaxim bekannt, daß durch Biotransformation ein aktiver Metabolit (DACM) gebildet wird. Als Ausmaß der metabolisierenden Kapazität der Leber wird die intrinsische Clearance definiert (275).

4.3.2. Hepatischer first-pass-Effekt

Eine Reihe von Medikamenten unterliegt einem first-pass-Effekt und haben damit eine geringe orale Bioverfügbarkeit. Lebererkrankungen können allerdings die Bioverfügbarkeit entweder durch eine herabgesetzte hepatische Metabolisierungsrate oder durch portosystemische Shuntbildung steigern (15,24,255,286). Oral und parenteral verabreichte Medikamente gelangen wegen der anatomischen Lage der Leber und ihrer Blutversorgung auf verschiedenen Wegen in die Leber. Ein intravenös injiziertes Medikament gelangt sofort in den systemischen Kreislauf und die Wirkung kann bereits einsetzen, bevor die Elimination über die Leber beginnt.

Anders hingegen verhält es sich bei oral verabreichten Medikamenten. Die Absorption oraler Präparate erfolgt über die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes. Der venöse Abfluß dieses Gebietes erfolgt über Venen des hepatoportalen Systems. Auf diesem Weg muß ein Pharmakon zuerst die Leber

passieren, bevor es in die systemische Zirkulation gelangen kann (s. Abb. 28). Einige Medikamente, wichtige Beispiele sind Propranolol und Chlormethiazol (24), werden während dieser ersten Passage durch die Leber bereits so stark metabolisiert, daß nur noch ein geringer Anteil der Dosis an den Wirkort gelangt. Grundsätzlich beschreibt die Definition des first-pass-Effektes alles, was im Darmlumen, der Darmwand oder in der Leber metabolisiert oder extrahiert wird (286). Theoretisch unterliegt jedes Medikament, das vom Enzymsystem der Leber metabolisiert wird, einem first-pass-Effekt. Angewendet wird dieser Begriff aber lediglich auf Medikamente, die zu über 50% während ihrer ersten Leberpassage metabolisiert werden (20,24,77,230).

Die zwei wichtigsten Variablen der hepatischen first-pass-Elimination sind zum einen die Leberzellfunktion und zum anderen intra- und extrahepatische portosystemische Shunts (24,206). Bei akut-entzündlichen Lebererkrankungen ist vor allem die hepatozelluläre Funktion beinträchtigt. Dabei muß bedacht werden, daß bereits bei mäßiger Reduktion der Extraktion, z.B. von 90 auf 80%, der in die systemische Zirkulation gelangende Anteil der Substanz verdoppelt wird. Dagegen treten Veränderungen bei der Zirrhose am ehesten in der Leberdurchblutung und durch portosystemische Shuntbildung auf (24,193).

Bei der Bildung von portosystemischen Shunts werden mehr als 60% der portalen Durchblutung um die Hepatozyten herumgeleitet. Nach Gugler und Mitarb. (91) hat die operative Anlage eines portokavalen Shunts bei fortgeschrittener Leberzirrhose zur Folge, daß bis zu 80% des Pfortaderblutes die Leber umgehen. Bei Zirrhosepatienten steigt somit die Bioverfügbarkeit von Medikamenten mit hohem first-pass-Effekt auf ein Vielfaches. Eine auf diese Weise gesteigerte Bioverfügbarkeit mit bis zu 10-fach erhöhten Serumkonzentrationen bei normaler Dosierung wurde bei oraler Gabe von Medikamenten wie Chlormethiazol (208), Pentazocin und

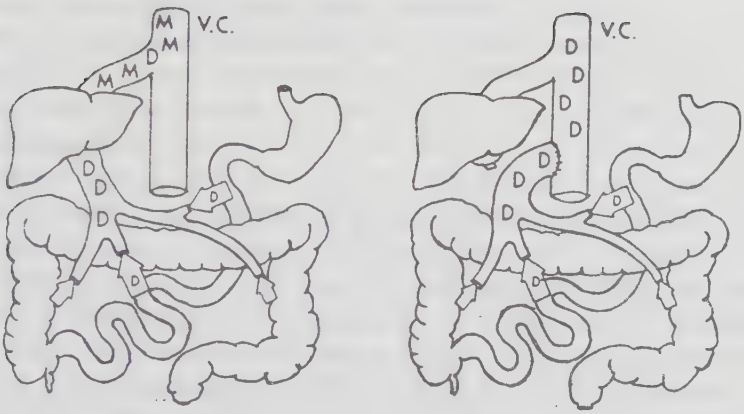


Abbildung 28 : Schematische Darstellung des first – pass – Effekts ohne (links) und mit (rechts) portokavalem Shunt.Ohne Shunt wird das Medikament während der Absorption im Intestinum und/oder der Leber extrahiert und lediglich ein geringer Anteil gelangt unmetabolisiert in den Kreislauf. Nach Anlage eines Shunts wird die Substanz an der Leber vorbeigeleitet. (n. Gugler u.a.) D = Drug ; M = Metabolit ; V.C. = Vena Cava (91)

Pethidin (184), Propranolol (99), Lidocain (99) und einigen anderen gefunden. Nach Untersuchungen von Pentikäinen (208) hat Chlormethiazol, das in der Delirbehandlung von Alkoholikern eingesetzt wird, nach oraler Gabe bei jungen gesunden Probanden eine Bioverfügbarkeit von 12%. Bei Zirrhosepatienten kann dies bis auf 130% ansteigen, wobei die Clearance nur um 30% abnimmt. Auch bei Untersuchungen von Neal und Mitarb. (184) war die Bioverfügbarkeit von Pentazocin bei Zirrhosepatienten um das 4-fache erhöht (von 18% auf 68%), während die Clearance nur auf etwa die Hälfte reduziert war. Bei allen oben erwähnten Medikamenten war die Bioverfügbarkeit stärker erhöht als die Plamaclearance verringert war. Die Folge war, daß die Fläche unter der Serumkonzentrationszeitkurve (AUC) am stärksten vergrößert war. Die wichtige Schlußfolgerung aus diesen Untersuchungen war, daß die erhöhte Bioverfügbarkeit und die verminderte Plamaclearance nicht nur einen additiven, sondern sogar einen multiplikativen Effekt auf den AUC-Wert hatten (24,184,208). Auf diese Weise ist nicht nur die Menge des Medikamentes erhöht, daß in die systemische Zirkulation gelangt, sondern auch die Zeitdauer der Zirkulation verlängert (277).

4.3.3. Hepatische Clearance

Intrinsische Clearance (Cl int), Leberdurchblutung (Q) und das portosystemische Shuntvolumen sind die wesentlichen Größen, welche die hepatische Clearance bestimmen.

Die Clearance eines Medikamentes ist dasjenige Volumen einer biologischen Flüssigkeit (in ml), das pro Zeiteinheit (in min) von dieser Substanz geklärt wurde:

$$\text{Clearance (Cl)} = \frac{\text{Eliminationsrate}}{\text{Konzentration}} \qquad (15)$$

Anders formuliert entspricht die totale Clearance dem Produkt von Verteilungsvolumen (Vd) und Eliminationskonstante (K_e) (24,78):

$$Cl_{Tot} = Vd \cdot K_e \qquad (16)$$

Falls die Leber das einzige Eliminationsorgan darstellt, ist die Gleichung (16) mit der hepatischen Clearance identisch. Weil jedoch in der Regel sowohl metabolische als auch exkretorische Prozesse die Clearance bestimmen, setzt sich die totale systemische Clearance (Cl_{Tot}) aus der metabolisch-hepatischen Clearance (Cl_M) und der exkretorisch-renalen Clearance (Cl_E) zusammen (275):

$$Cl_{Tot} = Cl_M + Cl_E = \frac{F \cdot D}{AUC} \qquad (17)$$

F entspricht dem verfügbaren Anteil einer oral verabreichten Dosis (D). Dieser Proportionalitätsfaktor (F) spielt nur bei oral verabreichten Medikamenten eine Rolle, da der first-pass-Effekt zum Tragen kommt. Allein aus einer einmaligen oralen Gabe eines Medikamentes erscheint es nicht sinnvoll, eine Clearance-Berechnung vorzunehmen, da man zur prozentualen Bestimmung der oralen Bioverfügbarkeit die intravenöse Vergleichsmessung benötigt. Dagegen kann man bei intravenöser Applikation von einer 100%igen Bioverfügbarkeit ausgehen und somit eine Clearance-Bestimmung vornehmen. Die hepatische Clearance (Cl_H) von Medikamenten beschreiben Wilkinson und Shand als eine Größe, die von der Eliminationsfähigkeit der Leberzelle (E) und der Leberdurchblutung (Q) abhängt (275):

$$\text{Hepatische Clearance} = Cl_H = Q \cdot E = Q \cdot \frac{Ca - Cv}{Ca} \qquad (18)$$

Ca und Cv bedeuten die arteriellen und venösen steady-state-Konzentrationen in der Leber.

4.3.3.1. Hepatische Clearance und Halbwertzeit

Bei intravenöser Applikation einer Substanz läßt sich aus der exponentiell verlaufenden Eliminationskurve (s. Abbildung 23, Seite 73 /CTX) Verteilungsvolumen (Vd) die Halbwertzeit $t_{50\%}$ und die Plasmaclearance (Cl_{Tot}) berechnen. Der Nachteil der Halbwertzeit (HWZ) gegenüber der Plasmaclearance liegt aber darin, daß die HWZ nur bei solchen Medikamenten ein genaues Maß für die Eliminationsgeschwindigkeit darstellt, deren Blutspiegelkurve mit einem Einkompartimentmodell beschrieben werden kann (99). Bei der Annahme eines Zweikompartimentmodells ist die HWZ aber nicht nur von der Clearance des Medikamentes, sondern auch von dessen Verteilungsvolumen abhängig (273,275):

$$t_{50\%} = \frac{Vd \cdot 0{,}693}{Cl_{Tot}} = \frac{Vd \cdot 0{,}693}{Q \cdot E} \qquad (19)$$

Aus der Gleichung (19) folgt, daß eine veränderte HWZ sowohl durch eine veränderte Plasmaclearance als auch durch ein verändertes Verteilungsvolumen verursacht werden kann. Da die Extraktionskapazität der Leber und das Verteilungsvolumen auch von der Plasmaeiweißbindung und die Extraktion wiederum von der Leberdurchblutung beeinflußt wird, liegt es auf der Hand, daß die HWZ und die hepatische Clearance eines Medikamentes noch nichts direktes über die Leberfunktion aussagen (273,275). Auf Grund dieser Problematik wurde von Rowland und Mitarb. (230) das sogenannte Perfusionsmodell (perfusion-limited clearance) entwickelt, das von Wilkinson und Shand (275) verbessert wurde:

$$CL_H \cdot Q \cdot E = Q \cdot \frac{f_B \cdot Cl_{intrinsic}}{Q + f_B \cdot Cl_{intrinsic}} \qquad (20)$$

Dieses Modell geht davon aus, daß die hepatische Clearance von der Leberdurchblutung (Q), der Arzneimittelbindung (f_B)

und der intrinsischen Clearance ($Cl_{intrinsic}$) beeinflußt wird. Die intrinsische Clearance wird als die maximale Fähigkeit der Leber definiert, ein Medikament ohne fiktive Begrenzung der Leberdurchblutung zu entfernen (273,275).

4.3.3.2. Leberdurchblutung und intrinsische Clearance

Die intrinsische Clearance muß eine theoretische Größe bleiben, da der Leberblutfluß immer begrenzt ist (ca. 1,5 l/min.) (193). Abhängig von der Größe der intrinsischen Clearance kann man die über die Leber metabolisierten Medikamente in zwei Gruppen einteilen (23,227,278):

1. den niedrig-extrahierten oder kapazitätslimitierten Medikamententyp (sog. low risk drugs), wie z.B. Antipyrin, Paracetamol, Theophyllin, einige Barbiturate, Diazepam, Rifampicin, Digitoxin u.a. (s. Abbildung 29).
2. den hoch-extrahierten oder flußlimitierten Medikamententyp (sog. high risk drugs), wie z.B. Propranolol, Lidocain, Chlormethiazol, Pethidin, Pentazocin, Nortriptylin u.a.

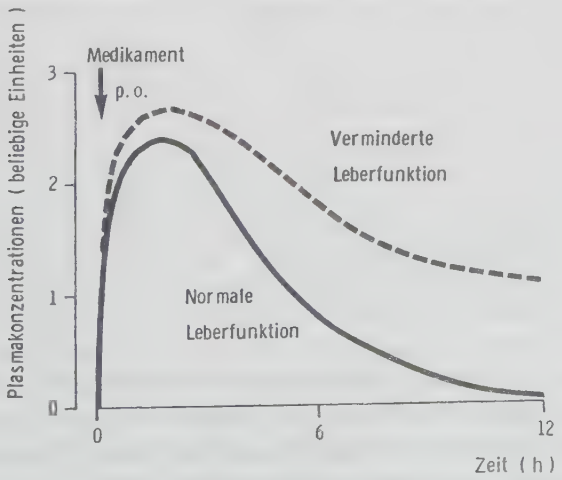


Abbildung 29 : Serumkonzentrationsverlauf von Medikamenten mit geringer hepatischer Extraktion bei Lebererkrankungen (20)

Die Elimination niedrig extrahierter Medikamente (hepatische Extraktion unter 30% = E < 0,3) wird in erster Linie durch die Kapazität der Leberzelle zur Elimination des Arzeimittels aus dem Blut bestimmt. Die drei untersuchten Antibiotika könnte man in diese Rubrik einordnen, wobei bisher lediglich von Cefatoxim eine Umsetzung in aktive Metabolite in der Leber bekannt ist. Hingegen wird die Elimination von hochextrahierten Medikamenten (hepatische Extraktion über 60% = E > 0,6) vor allem durch den Blutfluß begrenzt. Was die Beziehung zwischen intrinsischer Clearance und Leberdurchblutung anbetrifft, läßt sich folgern, daß die Eliminationsgeschwindigkeit von Medikamenten mit hoher intrinsischer Clearance (z.B. Chlormethiazol oder Pentazocin) aus dem Blut von der Leberdurchblutung beeinflußt wird, dagegen Medikamente mit kleiner intrinsischer Clearance (z.B. Digitoxin, Theophyllin oder Phenprocoumon) in ihrer Eliminationskinetik von der Leberdurchblutung unabhängig sind (99,193).

Wilkinson und Shand (275) haben die Abhängigkeit der hepatischen Clearance von Arzeistoffen vom Leberblutfluß bei unterschiedlichen Extraktionsraten intensiv untersucht. Nach dieser Untersuchung steigt die hepatische Clearance einer Substanz bei gesteigertem Blutfluß hyperbolisch mit einem asymptotischen Äquivalent gegenüber der intrinsischen Clearance an. Beispielsweise bedingt eine Abnahme des Leberblutflusses von 1,5l/min auf 1 l/min bei Chlormethiazol (Medikament mit hoher Extraktionsrate von E = 0,9) eine Minderung der hepatischen Clearance um etwa dieselbe Größe (208). Dagegen verändert sich die hepatische Clearance bei einem Medikament wie Digitoxin (E = 0,1) durch einen verminderten Leberblutfluß praktisch kaum. Diese Problematik kommt besonders bei Zirrhosepatienten zum Tragen, da der totale Leberblutfluß signifikant reduziert ist (72). Hinzu kommt, daß sich auf Grund der Leberzirrhose portosystemische Kollateralen und intrahepatische Anastomosen bilden können, die bis zu 62% des Mesenterialvenenblutes und 80% des

Milzvenenblutes von den Hepatozyten "wegshunten" können (273). Die Bestimmung der intrinsischen Clearance eines Medikamentes, dessen systemische Clearance von der Leberdurchblutung abhängt, stößt allerdings auf praktische Schwierigkeiten, da sie nur mit invasiven Methoden bestimmt werden kann. Die Extraktionsrate einer Substanz ist nur bei Kenntnis der aktuellen Leberdurchblutung und der Konzentrationsdifferenz des Medikamentes im Venenblut und Lebervenenblut bestimmbar (99,210,275).

Auf Grund der großen Belastung für die Patienten wurde diese Bestimmung in dieser Untersuchung nicht vorgenommen. Einen orientierenden Überblick über die Zusammenhänge von Leberdurchblutung und Pharmakokinetik findet sich bei George (75), Shand (236) und Nies und Mitarb. (193).

4.3.3.3. Hepatische Clearance und Plasmabindung von Medikamenten

Die relativ komplizierten Zusammenhänge der hepatischen Clearance von Medikamenten müssen noch durch deren Plasmaeiweißbindung erweitert werden. Aus Gleichung 20 geht hervor, daß die hepatische Extraktion nicht nur von der intrinsischen Clearance und dem Leberblutfluß abhängig ist, sondern auch von der Plasmabindung eines Medikamentes. Die Veränderung der Plasmabindung von Medikamenten bei Lebererkrankungen ist in Arbeiten von Blaschke (23), Reidenberg und Affrime (219) sowie Wallace und Brodie (262) bereits umfassend dargestellt worden.

Der im Plasma gebundene Anteil eines Medikamentes ist nicht aktiv. Nur der frei verfügbare Anteil dieser Substanz kann seine Wirkung entfalten (134). Es gibt zwei wichtige Mechanismen, welche die Plasmabindung von Medikamenten bei Lebererkrankungen verändern (23,134). Albumin stellt quantitativ das wichtigste Plasmaprotein dar, welches Medikamente im

Plasma bindet. Einige Medikamente, besonders basische Moleküle, werden allerdings noch von anderen Plasmaproteinen gebunden. Die Plasmakonzentrationen von Albumin sind in der Regel bei Patienten mit akuten oder chronischen Lebererkrankungen vermindert, während die Globulinfraktionen erhöht sein können. Nach der Analyse von Koch-Weser und Sellers (134) kann man feststellen, daß der Umfang und die Signifikanz von Veränderungen des gebundenen Anteils eines Medikamentes bei erniedrigten Albuminkonzentrationen und Globulinveränderungen von der Gesamtplasmakonzentration des Medikamentes, der Anzahl der Bindungsstellen an Albuminmolekülen und der Dissoziationskonstante dieser Substanz abhängig sind. Interessanterweise ist selbst bei nicht feststellbaren Veränderungen der Albuminkonzentration die Plasmabindung von Pharmaka bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen verringert (23).

Wie bereits erwähnt, stellt die freie intrinsische Clearance einer Substanz ein Maß für die maximale Kapazität der Leber dar, den freien (nicht an Plasmaproteine) gebundenen Anteil eines Medikamentes zu extrahieren. Die Einbeziehung der Eiweißbindung in die hepatische Clearance erlaubt eine Erweiterung der in Kap. 4.3.3.2. erwähnten zwei Gruppen von in der Leber metabolisierten Substanzen (23,206,277):

1) Kapazitäts-limitierte, bindungsunabhängige Medikamente. Bei Substanzen wie Antipyrin, Paracetamol, Theophyllin, Chloramphenicol und einigen Barbituraten ist die intrinsische Clearance und die Eiweißbindung unter 30%. Die HWZ bei Leberzirrhose ist deutlich verlängert.

2) Kapazitäts-limitierte, bindungsabhängige Medikamente. Bei Substanzen wie Diazepam, Rifampicin, Chlorpromazin, Digitoxin, Clindamycin oder Tolbutamid ist die intrinsische Clearance niedrig, die Eiweißbindung aber normalerweise über 85%. Die HWZ bei Leberzirrhose ist nur zum Teil verlängert.

3) Leberblutfluß-limitierte Medikamente.
Bei Substanzen wie Propranolol, Lidocain, Chlormethiazol u.a. sind intrinsische Clearance und Eiweißbindung hoch, ferner unterliegen - wie oben beschrieben - diese Substanzen einer starken first-pass-Elimination. Bei Leberzirrhose ist die HWZ verlängert und die orale Bioverfügbarkeit erhöht.

Für den klinischen Alltag zeigt sich folgende Bedeutung. Bei Medikamenten der 1. Gruppe sind nach oraler Einzeldosis die maximalen Plasmakonzentrationen bei leberkranken Patienten nicht wesentlich höher als bei gesunden Probanden. Dies liegt daran, daß die hepatische Extraktion klein ist und bei der ersten Passage durch die Leber nur ein kleiner Teil der Dosis eliminiert wird. Medikamente der 2. Gruppe weisen dagegen eine starke Plasmaeiweißbindung auf. Die Verminderung der Eiweißbindung bei Leberzirrhose führt bei Substanzen wie Digitoxin (290) oder Phenytoin (23) zu einer schnelleren Elimination, da wegen der niedrigeren Eiweißbindung ein größerer Anteil an ungebundenem Medikament vorhanden ist (20). Dadurch wird die totale Clearance größer und die HWZ kürzer. Merkbare Veränderungen der Plasmaclearance durch eine herabgesetzte Eiweißbindung sind jedoch nur bei solchen Medikamenten mit kleiner intrinsischer Clearance zu beobachten, die stark im Plasma gebunden sind. Denn nur bei einer Plasmabindung von beispielsweise über 90% kann der ungebundene Anteil bei einer Verringerung der Plasmabindung prozentual derart zunehmen, daß die totale Clearance beeinflußt wird (99). Wird bei leberkranken Patienten der Einfluß der herabgesetzten intrinsischen Clearance durch eine größere Konzentration des ungebundenen Medikamentes aufgehoben, dann sinkt lediglich die Clearance des ungebundenen Anteils, nicht aber die totale Clearance (23,277). Von den meisten Penicillinen ist bekannt, daß sie überwiegend über die Niere eliminiert werden und die intrinsische Clearance somit gering bleibt.

4.3.3.4. Portokavale Shuntbildung

Der genaue Einfluß einer portokavalen Anastomose auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln ist bisher so gut wie gar nicht bekannt. Die veränderte Leberstruktur bei der Zirrhose führt über eine Widerstanderhöhung im Gefäßbett der Leber zur portalen Hypertension. Auf Grund des erhöhten Druckes kann das portale Venenblut über spontane extra- und intrahepatische Kollateralen direkt in das venöse System abfließen, ohne von den Hepatozyten gefiltert zu werden. Nach Grozmann und Mitarb. (89) können 60% des Portalblutes, nach Gugler und Eichelbaum sogar 80% (90) vorzeitig abgeleitet werden.

Eine große hepatische Extraktionsrate (z.B. E = 0,9) ist verbunden mit einer first-pass-Elimination (FPE) in entsprechender Höhe nach oraler Verabreichung (E = 0,9 entspricht einer FPE von 90%). Wenn durch operative Anlage eines portokavalen Shunts das Pfortaderblut an der Leber vorbeigeleitet wird, ist die FPE ausgeschaltet (s. Abbildung 28 nach Gugler). In einer Arbeit von Gugler und Mitarb. (91) ist bei Hunden nach experimenteller Anlage eines portokavalen Shunts Lidocain (hohe FPE, kapazitätslimitierter Medikamententyp) in identischer Dosierung oral und intravenös verabreicht worden. Die Fläche unter der Serumkonzentrationszeitkurve (AUC) lag bei oraler Gabe im Vergleich zur i.v.-Gabe vor Operation bei 15%. Nach Anlage des Shunts stieg der AUC-Wert durch Ausschaltung der FPE auf über 80%. Folglich steigt die Bioverfügbarkeit von Medikamenten mit hohem FPE bei Zirrhosepatienten auf ein Vielfaches an. Besonders für Medikamente des fluß-limitierten Typs (s. Kap. 4.3.3.3.) besteht die Gefahr der Überdosierung durch reduzierte Elimination und gesteigerte Bioverfügbarkeit.

4.3.3.5. Andere Einflußgrößen

Veränderungen in der Eiweißbindung stehen mit Veränderungen des Verteilungsvolumen (Vd) einer Substanz in direkter Beziehung. Für das Verteilungsvolumen eines Medikamentes im Körper ist das Verhältnis des ungebundenen Arzneimittels im Blut zum ungebundenen Anteil im Gewebe von Bedeutung (99). Eine Vergrößerung des Vd von Medikamenten mit hoher Eiweißbindung (z.B. Diazepam oder Phenytoin) bei Zirrhosepatienten ist in der Regel durch Zunahme des ungebundenen Medikamentes im Blut verursacht (128).

Klotz konnte bei Zirrhosepatienten ein signifikant vergrößertes Vd bei geringerer Eiweißbindung für Diazepam nachweisen (130,129). Aber auch die intensivere Bindung einer Substanz im Gewebe kann zu einer Vergrößerung des Vd bei Lebererkrankungen führen (99). Ein größeres Vd beinhaltet eine stärkere Distribution und/oder intensivere Gewebebindung (128). Bei dem nur zu 30% an Plasma gebundenen Ampicillin wird dies als Ursache des wesentlich vergrößerten Verteilungsvolumen diskutiert (151). Blaschke (23) weist besonders darauf hin, daß das Vd eines Arzneimittels auch bei erheblich herabgesetzter Plasmabindung unverändert bleiben kann, wenn die Konzentration des ungebundenen Medikamentes im Blut und Gewebe etwa gleich stark verändert ist. Bei einer Verkleinerung des Vd wird bei alleiniger Ermittlung der Halbwertzeit die bei Leberzirrhose im Mittel um die Hälfte verringerte totale Clearance falsch eingeschätzt (99). Man muß aber darauf hinweisen, daß Vd einen abgeleiteten Wert aus pharmakokinetischen Parametern darstellt und noch keine Aussage über die Organkonzentration des Medikamentes zuläßt. Die Distribution von Pharmaka wird neben der Plasma/Gewebe-Bindung von dem Körpergewicht und der Körperoberfläche, Grad der Fettleibigkeit, Geschlecht (Frauen sollen eher ein größeres Vd aufweisen als Männer), physischem Stress, Alter, Blutfluß und Herzzeitvolumen,

Schilddrüsenfunktion, Nierenfunktion und Arzneimittelinteraktionen (Zirrhosepatienten werden häufig mit mehreren Medikamenten gleichzeitig behandelt) beeinflußt (128). Sogar das Zigarettenrauchen wird diskutiert (23). Bei Nierenerkrankungen spielt ähnlich wie bei Lebererkrankungen die herabgesetzte Eiweißbindung die entscheidende Rolle (128).

4.3.4. Pharmakokinetik von Antibiotika bei Lebererkrankungen

Trotz des enormen Einsatzes von Antibiotika in der Klinik sind bisher im Vergleich zu Untersuchungen über Barbiturate, Benzodiazepine oder Analgetika relativ wenige Abhandlungen über die Pharmakokinetik von Antibiotika bei Lebererkrankungen erschienen (99,227,273). Dies mag vielleicht daran liegen, daß eine ganze Reihe von Antibiotika, viele Penicilline, Cephalosporine oder Aminoglykoside, von der Leber nicht nennenswert metabolisiert werden und deshalb keiner Betrachtung in diesem Aspekt würdig erschienen. Ferner taucht das Problem auf, daß in einigen Veröffentlichungen bei intravenös applizierten Antibiotika zwar eine verlängerte Halbwertzeit auf Grund der Lebererkrankung diskutiert wird, aber häufig keine Angaben über Plasmaclearance oder Verteilungsvolumen gemacht werden.

Für Rifampicin und Isoniazid (2), Carbenicillin (106), Chloramphenicol (9,140,144), Clindamycin (8), Nafcillin (163), Trimethoprim (99), Cefoperazon (27,42), Ampicillin (2,38,151) und Vancomycin (292) sind verländerte Halbwertzeiten auf Grund der Lebererkrankung (überwiegend Zirrhose) mitgeteilt worden. Kunin (144) berichtete über eine leicht verlängerte HWZ für Chloramphenicol, allerdings bei Patienten, die zusätzlich unterschiedliche Nierenfunktionen aufwiesen. Azzolini (9) konnte bei Chloramphenicol zwar eine Verdoppelung der HWZ feststellen, aber bei genauerer Analye dieser Daten durch Blaschke (23) stand die veränderte HWZ im

Verhältnis zum veränderten Vd, so daß im Endeffekt keine veränderte Plasmaclearance resultierte. Koup und Mitarb. hingegen stellten für Chloramphenicol bei Zirrhosepatienten eine verlängerte HWZ bei herabgesetzter totaler Clearance und unverändertem Vd gegenüber Normalprobanden fest (140). Hinthorn und Mitarb. (103) beobachteten keine verländerte HWZ bei Clindamycin, dafür ließ sich aber sowohl ein verkleinertes Vd (-43%) als auch eine um 59% verringerte totale Clearance bei Leberzirrhose berechnen (23). Für dasselbe Präparat stellten dagegen Avant und Mitarb. (8) eine verlängerte HWZ bei vergrößertem Vd (+19%) und herabgesetzter totaler Clearance (-24%) fest. Clindamycin wird überwiegend über die Leber metabolisiert. Bei Nafcillin, das im Gegensatz zu anderen Penicillinen (Amoxicillin) über die Leber ausgeschieden wird, stellten Marshall und Mitarb. (163) eine um 20% verlängerte HWZ bei um 50% verringerter totaler Clearance fest. Carbenicillin (ein älteres Pseudomonas-Penicillin) dagegen wird überwiegend in aktiver Form über die Niere ausgeschieden. Hoffmann und Mitarb. (106) ermittelten allerdings bei Leberzirrhose eine verlängerte HWZ ohne weitere pharmakokinetische Parameter. Nach einer umfangreichen Untersuchung von Ampicillin berichteten Lewis und Jusko (151) über eine signifikant verlängerte HWZ und ein vergrößertes Vd bei Zirrhosepatienten. Die totale Plasmaclearance von Ampicillin unterschied sich zwar nicht von den Werten bei gesunden Probanden, dennoch konnten die Autoren eine dreifache Zunahme der extrarenalen metabolischen Clearance feststellen. Chalas und Mitarb. (38) bestätigten diese Daten. Auch Ampicillin wird zu ca. 90% in aktiver Form nach intravenöser Gabe über die Niere ausgeschieden. Die Arbeitsgruppe um Cochet und Belaieff (13,42) untersuchte Cefoperazon bei Leberinsuffizienz. Sie beschrieben eine signifikant verlängerte Eliminationshalbwertzeit gegenüber gesunden Probanden. Die totale Clearance war vermindert (ca. 55%) mit besonderer Verringerung der metabolischen Clearance (um 85%) bei unverändertem Verteilungsvolumen.

Cefoperazon wird zum überwiegenden Anteil auf biliodigestivem Weg ausgeschieden. Die Urinausscheidung beträgt lediglich um 30% (14).

Boscia und Mitarb. (27) bestätigen diese Ergebnisse bei Cefoperazon. Diese Arbeitsgruppe schrieb die verlängerten Eliminationshalbwertzeiten bei Zirrhosepatienten zum einen der verzögerten hepatischen Ausscheidung und zum anderen einem vergrößerten Verteilungsvolumen zu. Brown und Mitarb. (292) untersuchten die Auswirkung der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Vancomycin. Vancomycin wird nicht in der Leber metabolisiert und zu 90% über die Niere ausgeschieden. Die Eiweißbindung liegt je nach Autor zwischen 10 - 20% nach Gabe von 500 mg. Ohne exakte Beschreibung der Lebererkrankung (nur Labordaten) kommen diese Autoren zu dem Schluß, daß die eingeschränkte Leberfunktion ihrer Patienten für die erheblich verlängerte $t_{1/2\beta}$ (von 2,6 Std. auf 37,0 Std.) und die stark vergrößerte AUC (von 59 h·mg/l auf 3434 h·mg/l) verantwortlich ist. Diese zum Teil unterschiedlichen Ergebnisse deuten die Problematik der Berechnung pharmakokinetischer Daten von Zirrhosepatienten auf Grund deren großer interindividuellen Unterschiede an.

4.4. Chemie, Mikrobiologie und Wirkungsweise von Amoxicillin, Cefalexin, Cefotaxim

4.4.1. Amoxicillin

Amoxicillin (α-Amino-p-hydroxybenzylpenicillin) ist ein penicillinase-empfindliches halbsynthetisches Aminopenicillin. Chemisch und pharmakologisch gesehen weist Amoxicillin eine enge Verwandschaft zu Ampicillin auf (3,25,47,73,94,187,190,228). Amoxicillin wurde aus dem Ampicillin weiterentwickelt, indem am Benzolring des Ampicillin eine Hydroxylgruppe in p-Position substituiert wurde. Amoxicillin wurde 1971 von Long und Mitarb. (159) entwickelt und von Sutherland und Rolinson (250) sowie

Acred und Mitarb. (3) erstmals beschrieben.

Die Substanz ist in saurem Milieu stabil und kann sowohl oral als auch intravenös appliziert werden. Der entscheidende Vorteil gegenüber Ampicillin liegt in der schnelleren und umfangreicheren Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt. Die Spitzenkonzentrationen nach oraler Gabe liegen durchschnittlich höher, die Fläche unter der Serumkonzentrationskurve und die Ausscheidung im Urin sind größer (33,35,61,81,116, 155,212,239,244,268). Im Gegensatz zu den Ampicillin-Derivaten Bacampicillin und Pivampicillin (17,131,240) wird Amoxicillin nicht zu Ampicillin metabolisiert. Es scheint, daß Amoxicillin in vivo auch nicht in Substanzen mit antibakterieller Aktivität metabolisiert wird (33), sondern lediglich bis zu 28% in einen inaktiven Metaboliten (43). Die Eiweißbindung liegt wie die des Ampicillin bei 17 - 20% (35,250,252,289).

Die orale Verfügbarkeit liegt zwischen 70 - 85% (43,10,49,259, 284,289,244). Die Absorption soll auch nicht bei Patienten mit perniziöser Anämie herabgesetzt sein (148). Der Einfluß von Nahrung auf die Absorption wird unterschiedlich diskutiert. Während Rolinson (228), Hardning und Mitarb. (95), Neu und Winshell (190) sowie Eshelmann und Spyker (61) keine Beeinträchtigung der Absorption durch die Nahrung sehen, finden Welling (268) sowie Peddie und Little (153) wenn auch keine signifikante Reduktion, so doch zumindest erniedrigte Serumkonzentrationen.

Zu etwa 50 - 70% der verabreichten Dosis wird Amoxicillin in aktiver Form im Urin ausgeschieden (25,47,64,81,131,153, 155,228,239,240).

Acred und Mitarb. (3), Verbist (258) und Neu und Winshell (190) meinten sogar, daß 65 - 90% der verabreichten Dosis ausgeschieden werden.

Amoxicillin kann man wie die meisten Penicilline in die Gruppe der sog. "low risk drugs" einordnen, d.h. sie werden

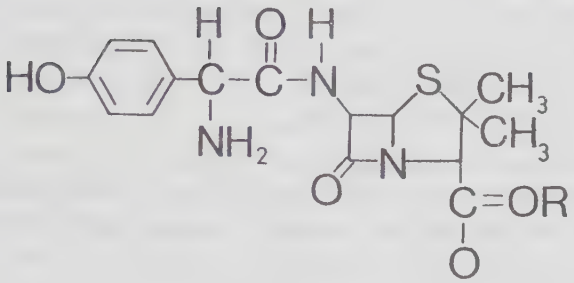
in erster Linie über die Niere und nicht über die Leber ausgeschieden und unterliegen keinem bisher bekannten first-pass-Metabolismus (20,275).

Im Sputum konnten doppelt so hohe Konzentrationen gegenüber Ampicillin nachgewiesen werden, wobei die Serumspiegel bei Patienten mit Pneumonien höher erschienen als bei Patienten mit Bronchitis (247). May und Mangold (166) fanden auch bessere Penetrationseigenschaften in das Bronchialsekret. Im Liquor konnte nach einmaliger Gabe von Amoxicillin keine Aktivität festgestellt werden (73). In der Gallenflüssgkeit wurden unterschiedliche Konzentrationen von 53,2 bis 0,5 µg/ml nachgewiesen (73,140). Bei Cholestase konnten keine Konzentrationen nachgewiesen werden. Über einen enterohepatischen Kreislauf und eine fäkale Ausscheidung ist im Gegensatz zu Ampicillin bisher nichts bekannt (176).

Amoxicillin zeichnet sich wie andere β-Laktam-Antibiotika durch eine bakterizide Wirkungsweise aus (139,187,228). In vitro hat Amoxicillin ein antibakterielles Spektrum gegen eine Reihe grampositiver sowie gramnegativer Bakterien, das grundsätzlich dem Wirkungsspektrum von Ampicillin ähnelt. Die wichtigste Ausnahme bildet nach Neu nur die geringere Aktivität von Amoxicillin gegenüber Shigellen (187).

Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Amoxicillin zeichnet sich aus durch Aktivität gegenüber grampositiven Kokken wie β-hämolysierenden Streptokokken, Pneumokokken und penicillinempfindlichen Staphylokokken sowie D-Streptokokken (Strept. faecalis). Corynebakterien und Listerien zeigen sich ebenfalls Amoxicillin-empfindlich. Im Spektrum der gramnegativen Keime konnte eine gute antibakterielle Aktivität gegenüber Hämophilus influenzae, Bordetella pertussis, Serratia marcescens, Proteus mirabilis, Neisseria gonorrhoeae, E.coli, Salmonellen und Meningokokken nachgewiesen werden. Auf Grund seiner β-Lactamase-Instabilität zeigt Amoxicillin keine Aktivität gegenüber penicillinase-bildenden Organismen wie penicillinase-

AMOXICILLIN



AMOXICILLIN

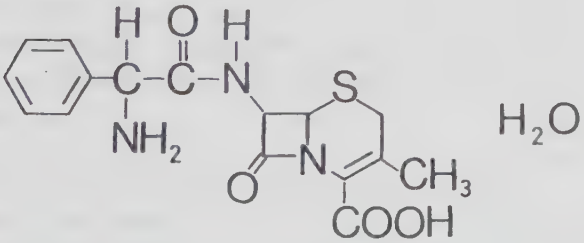
CHEM. BEZEICHNUNG : 6 [D (−) α − Amino − p − Hydroxyphenylacetamido]
− penicillansäure

SUMMENFORMEL (oral) : $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3\,H_2O$

MOLEKULARGEWICHT : 419,46 (oral) 387,4 (parenteral)

Abbildung 30 : Formeln und chemische Bezeichnung von Amoxicillin

CEPHALEXIN



CEPHALEXIN

CHEM. BEZEICHNUNG : 7 − [D − α − amino − α − phenylacetamido]
− 3 − methyl − 3 cephem − 4 − carbonsäure

SUMMENFORMEL : $C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

MOLEKULARGEWICHT : 347,7

Abbildung 31 : Formeln und chemische Bezeichnung von Cephalexin

produzierenden Staphylokokken. Hingegen erwiesen sich Klebsiellen, Enterobacterspezies, indolpositive Proteusarten, Akinetobacter und Citrobacterspezies und Pseudomonas aeruginosa-Keime gegenüber Amoxicillin als resistent (3,25, 33,67,94,35,187,228,250,251,252).

Auf Grund dieses Wirkungsspektrums ergeben sich Anwendungsmöglichkeiten bei Infektionen des Urogenitaltraktes, Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege sowie Infektionen des Gastrointestinaltraktes.

Genau so zahlreich wie die Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität und dem pharmakokinetischen Verhalten wurden klinisch-therapeutische Studien veröffentlicht. Zusammenfassende Übersichten über therapeutische Erfahrungen mit Amoxicillin sind von Wise und Neu (280) sowie Brodgen und Avery (33) veröffentlicht worden. Insbesondere konnte eine gute Wirkung bei der Behandlung von Streptokokkenpharyngitis, bei akuten und chronischen Infektionen der unteren Atemwege, speziell bei akuter Exacerbation einer chronisch obstruktiven Bronchitis durch H. influenzae, der Pneumokokkenpneumonie, der Otitis media, bei fieberhaften Harnwegsinfekten durch Enterokokken, der unkomplizierten Gonorrhoe sowie als Alternative für Chloramphenicol in der Typhus-Behandlung nachgewiesen werden (33,64,95,115,118,166,213,247,280, 111).

4.4.2. Cefalexin

Cefalexin ist ein halbsynthetisches Derivat der 7-Amino-Cephalosporansäure. Cefalexin gehört zu den oral anwendbaren Cephalosporinen, wenn die Einteilung nach Eigenschaften von Cephalosporinen statt nach Generationen benutzt wird (196). Nach der Entwicklung von Cephaloglycin hat erst Cefalexin unter den oral anwendbaren Cephalosporinen auf Grund seiner besseren Eigenschaften Bedeutung erlangt (29,

175,201). Strukturell kann man Cefalexin als Desacetyl-Cephaloglycin bezeichnen, da es sich vom Cephaloglycin lediglich durch die Substitution der Acetylgruppe durch ein Wasserstoffatom unterscheidet (271).

Cefalexin wurde zunächst 1964 isoliert, 1967 von Wick (271) und ein Jahr später von Muggleton und Mitarb. (178) beschrieben. Die Substanz wird nur in oraler Applikationsform verwendet. Cefalexin ist in saurem Milieu (Magensaft) stabil und wird fast vollständig (80 - 100%) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (29,101,82,254).

Cefalexin wird zu 90 - 99% in aktiver Form über die Nieren ausgeschieden (29,124,145,183,254). Foord und Mitarb. (70) unterschieden zwischen ca. 66% Ausscheidung über die glomeruläre Filration und 33% über tubuläre Sekretion.

Wie eine Studie mit C^{14}-markiertem Cefalexin bei Ratten von Sullivan (249) ergab, wird die Substanz nicht metabolisiert und unverändert über die Niere ausgeschieden. Auch Kirby (124) konnte nachweisen, daß Cefalexin beim Menschen keiner Desacetylierung wie beispielsweise Cefotaxim unterliegt. Allerdings wird über eine biliäre Ausscheidung berichtet. Nach Reutter und Krech (223) werden ca. 5% Cefalexin mit der Galle eliminiert. Lediglich das Verhältnis von Gallespiegel zu Serumspiegel unterschied sich in diesen Untersuchungen. Reutter und Krech stellten eine ca. zwölfmal höhere Konzentration in der Galle fest (223), wohingegen Orsolini (202) nur geringfügig erhöhte Gallespiegel messen konnte. Irmer und Mitarb. bestimmten lediglich halb so hohe Gallekonzentrationen (112). Auf Grund der Untersuchungen von Kind (123) und Welles (265) kann man sogar einen enterohepatischen Kreislauf für Cefalexin annehmen. Auffällig erscheint, daß bei einer Untersuchung von Brogard (32) bei einer Patientin mit biliärer Zirrhose keine Gallenausscheidung nachgewiesen werden konnte.

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert die Absorption von Cefalexin (82,157,158,197,267). Finkelstein und Mitarb. sprechen von einer oralen Verfügbarkeit von 90 ± 9% (66). Die Eiweißbindung dieser Substanz liegt mit 10 - 15% relativ niedrig (88,124,178,183).

Cefalexin zeichnet sich durch eine gute antibakterielle, bakterizide Wirkung gegen ein Spektrum von grampositiven und gramnegativen Keimen aus. Die Aktivität ist besonders im gramnegativen Bereich schwächer als bei Cefalotin. Die antibakterielle Wirksamkeit umfaßt ein Spektrum von Keimen wie Streptokokken (aerob und anaerob), Pneumokokken, Staph. aureus (penicillinase-negative und -positive Stämme), Clostridien, Neisserien (z.B. Neisseria gonorrhoeae), Corynebacterium diphteriae und Pertussisbakterien. Obwohl die Wirkung der oralen Cephalosporine im gramnegativen Bereich geringer ist, so zeigt sich doch eine gute Wirksamkeit gegenüber einer Reihe von Enterobakterien wie viele E.coli-Stämme, Klebsiella- und Shigella-Spezies, Salmonellen und Proteus mirabilis.

Jedoch ist ein Teil der E.coli und Klebsiella-Spezies resistent. Hingegen ist Cefalexin in der Regel gegen Enterobacter, andere Proteus-Spezies (vulgaris, rettgeri, morganii u.a.), Pseudonomas aeruginosa, Akinetobacter, Serratia und D-Streptokokken unwirksam. Die Wirksamkeit gegenüber Streptococcus viridans und Hämophilus influenzae wird unterschiedlich bewertet (29,41,70,88,123,170,183,209, 97,254,270).

Der Indikationsbereich liegt folglich in der Therapie von Atemwegserkrankungen, speziell als Alternative zu Penicillin V bei Streptokokkenerkrankungen. Ferner sind Harnwegs- und Hautinfektionen durch empfindliche Keime, sowie Infektionen, bei denen mit Staphylokokken zu rechnen ist, indiziert. Schließlich bietet sich die Weiterführung einer mit einem parenteralen Cephalosporin begonnenen Therapie an (74,92, 107,180,31). Einen umfangreichen Überblick über den therapeu-

tischen Anwendungsbereich von Cefalexin findet sich bei Speight, Brodgen und Avery (242), Griffith und Black (88) sowie im Oracef-Symposium (201). O'Callaghan bietet eine orientierende Zusammenstellung über die Struktur-Wirkungsbeziehungen von Cephalosporinen (196,197).

4.4.3. Cefotaxim (HR 756)

Cefotaxim (CTX) gehört zu einer neueren Gruppe von Cephalosporinen mit erweitertem Spektrum und ausgeprägter β -Lactamase Stabilität, wozu beispielsweise auch Substanzen wie Cefoperazon oder Ceftazidim zu rechnen sind.

CTX ist ein semisynthetisches Cephalosporin-Derivat, das nur parenteral appliziert werden kann.

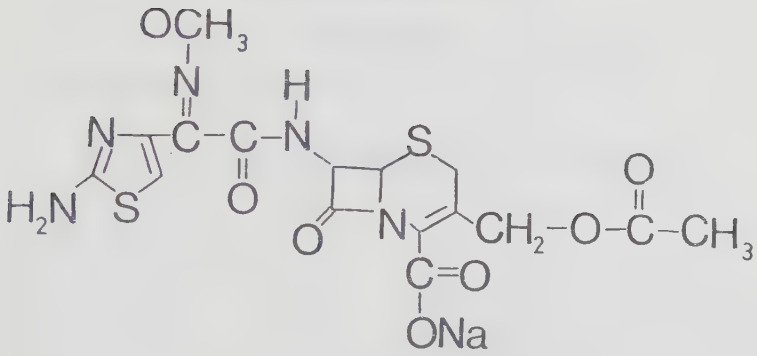
Die deutliche Aktivitätsverbesserung besonders im gramnegativen Bereich wurde durch die Anheftung einer Thiazolylacetyl-Seitenkette an die 7-Amino-Cephalosporansäure erreicht (s. Abbildung 32). Die β'-Lactamase-Stabilität von CTX wird der α -Methoximino-Gruppe zugeschrieben (36,71,188).

β -Lactamasen sind Enzyme, die von grampositiven und gramnegativen Erregern gebildet werden. Diese Enzyme sind in der Lage, den β -Lactamring von Cephalosporinen und Penicillinen zu hydrolysieren, so daß die Wirksamkeit des Antibiotikums verlorengeht. Cefotaxim wurde 1977 als Substanz isoliert und von Heymès, Lutz und Schrinner (102) im gleichen Jahr vorgestellt. Das Verhalten von CTX im Körper zeigt jedoch eine gänzlich andere Charakteristik als das oben erwähnte Cefalexin. Ähnlich wie Cefalotin sowie die anderen Cephalosporine mit einer 3-Acetoxymethyl-Gruppe wird das CTX-Molekül an der Acetoxymethyl-Gruppe in Position 3 metabolisiert. Trotz der strukturellen Ähnlichkeit mit Cefalotin scheint die Metabolisierung langsamer zu erfolgen (39,217). CTX wird zu etwa 30 - 50% im Organismus zu Desacetyl-CTX

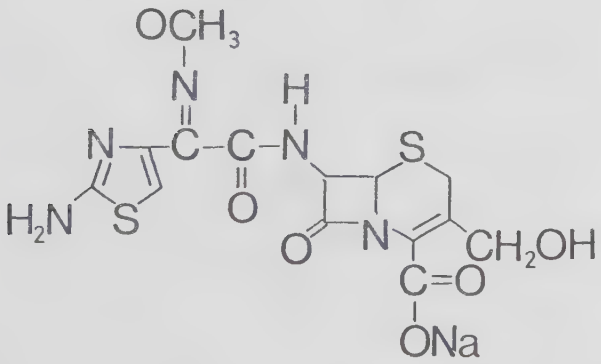
desacetyliert (62). Dieser Metabolit erscheint zu ca. 15% der verabreichten Dosis im Urin. Bei der Metabolisierung entstehen neben dem ebenfalls antibakteriell wirksamen Desacetyl-Cefotaxim (DACM), ein Desacetylcefotaxim-lacton sowie zwei unwirksame Metaboliten M2 und M3 (UP 1+2 = unknown products). Die Aktivität von DACM liegt bei etwa 10 - 20% der von CTX (65,281). Die Formeln dieser Substanzen sind in Abbildung 33 beschrieben. Der differenzierte Nachweis der Metaboliten gelang durch die HPLC-Methode (26,39,212,217). Die beiden inaktiven Metaboliten UP 1 und UP 2 konnten im Urin in wesentlich höheren Konzentrationen als im Serum nachgewiesen werden. Nach den Untersuchungen von Chamberlain und Mitarb. mit C^{14}-markiertem DACM bei Ratten (39) kann man davon ausgehen, daß die Metabolisierung in erster Linie in den Hepatozyten der Leber stattfindet. Die Umwandlung von DACM in die M2 + M3 Formen kann allerdings auch spontan im hämolysierten Plasma und in der Niere geschehen (217,285). Auffällig erscheint, daß der Metabolisierungsumfang von der Nierenfunktion abhängt. Metaboliten wie M2 und M3 konnten bei nephrektomiertn Ratten in wesentlich höheren Anteilen als bei gesunden Tieren gefunden werden. Reeves und Mitarb. bestätigen dies durch Untersuchungen bei niereninsuffizienten Patienten (217). Fillastre und Mitarb. sowie Glöckner und Mitarb. (65,79) weisen auf die therapeutischen Konsequenzen bei niereninsuffizienten Patienten hin, wenn ein wesentlich höherer Prozentsatz von CTX über die Galle ausgeschieden wird und somit ein höherer Anteil an Metabolisierungsprodukten entsteht.

CTX wird zu 50 - 60% als aktive Substanz im Urin ausgeschieden. Die renale Ausscheidung erfolgt überwiegend durch tubuläre Sekretion (65,161,285). Durch die HPLC-Methode läßt sich festellen, daß ca. 15 - 24% DACM sowie etwa 6% als UP 1 und UP 2 im Urin ausgeschieden werden, so daß eine Gesamtausscheidung von ca. 90% resultiert (12,26,62,121,217, 285).

CEFOTAXIM



DESACETYL- CEFOTAXIM



CEFOTAXIM und sein Hauptmetabolit DESACETYL - CEFOTAXIM

CHEM. BEZEICHNUNG : 3 – acetoxymethyl – 7 – [(2 – (2 – amino – 4 – thiazolyl) – 2 – methoxy – iminoacethyl) amino] – ceph – 3 – eme – 4 – carbonsäure ; Natriumsalz

SUMMENFORMEL : $C_{16}H_{16}O_7N_5S_2Na$

MOLEKULARGEWICHT : Freie Säure 455,5 – Natrium – Salz 477,5

Abbildung 32 : Formeln und chemische Bezeichnung von Cefotaxim und Desacetyl–Cefotaxim

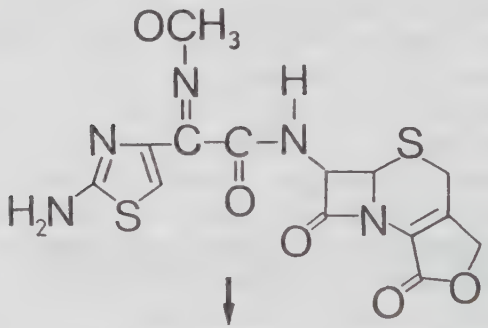
CEFOTAXIM

↓ Desacetylierung

DESACETYL - CEFOTAXIM

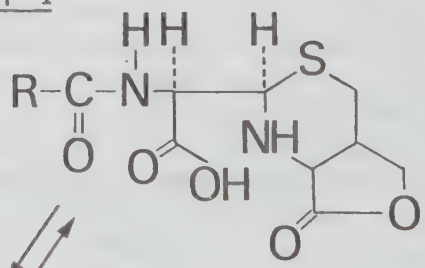
↓ Leichte Lactonisierung im sauren Bereich

DESACETHYL - CEFOTAXIM LACTON



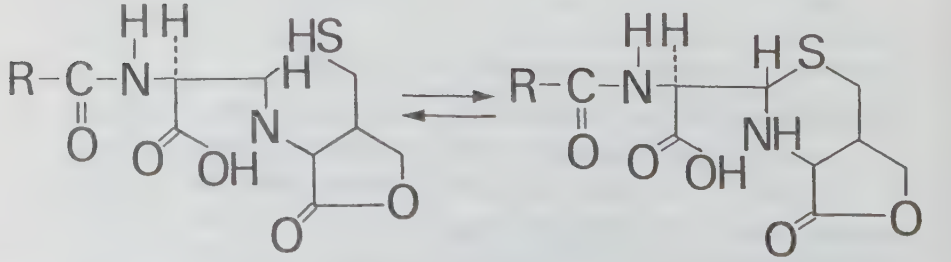
↓

UP 1



⇌

UP 2



(nach Chamberlain)

Abbildung 33 : Metabolisierungsprodukte von Cefotaxim

Die Eiweißbindung von CTX liegt mit 40% wesentlich höher als bei den bereits vorgestellten β-Lactam-Antibiotika (30,217, 279). Die bakterizide Wirkung von Cefotaxim umfaßt ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Keimen schon bei geringen Konzentrationen (93,110,188). Auf Grund der β-Lactamase-Stabilität von CTX zeigt die Substanz eine gute Wirkung auf eine Reihe Enterobakterien, die normalerweise gegenüber älteren Cephalosporinen restistent waren. CTX zeichnet sich durch eine gute Wirksamkeit gegenüber Streptokokken, Pneumokokken, Neisserien (N. gonorrhoeae und N.meningitis), E. coli, Enterobacter, Serratia, Salmonellen, Shigellen und vor allem Klebsiella-Spezies und Proteus vulgaris aus. Gegen Hämophilus influenzae ist CTX schon bei sehr niedrigen Konzentrationen wirksam. Gegenüber Pseudomonas aeruginosa-Stämmen wird die Wirkung von CTX eher schwächer eingeschätzt als beispielsweise von Cefoperazon oder Ceftazidim. Resistent gegenüber CTX erscheinen dagegen Enterokokken, Clostridium difficile, Legionellen und Mykoplasmen. Gegen Staphylokokken wirkt Cefalotin besser als CTX (30,37,93,102,181,281).

Der klinische Einsatzbereich von CTX liegt in erster Linie in der Therapie von schweren oder lebensbedrohlichen gramnegativen Infektionen wie Sepsis, Pneumonien, Osteomyelitis, Pyelonephritis, Gallenwegsinfektionen oder Wund- und Gewebsinfektionen (117,119,169,179,191,233,234). Auf der 19th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1979 (298), sowie in den Proceedings of the symposium 1981 in Utrecht wurden besonders die pharmakokinetischen und metabolischen Aspekte von Cefotaxim erörtert. Die Reviews of Infectious Diseases (Chicago) widmet das Volume 4 September/Oktober 1982 den therapeutischen Aspekten von Cefotaxim (299).

4.5. Pharmakokinetik

4.5.1. Allgemeine Vorbemerkungen zum Vergleich pharmakokinetischer Studien

Jeder Vergleich pharmakokinetischer Untersuchungen durch verschiedene Autoren ist auf Gund der hohen Variabilität in der biologischen Verfügbarkeit von oralen Arzneimitteln problematisch. Allein bei der Betrachtung einiger Daten fällt die Schwankungsbreite, insbesondere der Serumspiegel auf. Dies ist Ausdruck verschiedener Variablen wie z.B. Füllungszustand des Magens, Motilität der Eingeweide, Metabolismus und Exkretionsfunktionen (wie Nierenfunktion, Gallenfluß, Defäkation, Perspiratio sensibilis und insensibilis), die in unkontrolliertem Ausmaß von der vegetativen Ausgangslage des Individuums (Früh- oder Spätresorption) beeinflußt werden kann (131). Beim Studium der Literatur fällt auf, daß von verschiedenen Verfassern nur unzureichende Charakterisierungen der Probandengruppen hinsichtlich Alter, Gewicht, Vorerkrankungen oder Krankheitsgrad vorgenommen werden. Was einzelne Autoren beispielsweise unter eingeschränkter Leberfunktion verstehen, konnte oftmals nicht genau eruiert werden. Auf diese Schwierigkeit weisen Autoren wie Blaschke (23), Williams und Mamelok (279), Wilkinson und Schenker (273) oder Dayer und Balant (51) hin. Die Verlängerung von Halbwertzeiten (HWZ) bei Leberkranken ist zwar von vielen Präparaten bekannt, doch spricht Held (100) von Patienten mit chronischen Hepatopathien (Meprobamat), Levi und Mitarb. (180) von "patients with liver disease" (Phenylbutazon) oder Mawer und Mitarb. (165) von "patients with chronic liver disease" (Amobarbital). Erst etwa in den letzten 5 - 8 Jahren läßt sich eine Tendenz zur exakteren Definition der bestehenden Lebererkrankung feststellen.

Die Standardisierung von Versuchsbedingungen wird sehr unterschiedlich gehandhabt. Verschiedene Definitionen eines Nüch-

ternzustandes (über Nacht, 12 Stunden etc.), variierende Zeitpunkte, zu denen die erste Mahzeit nach nüchterner Einnahme des Arzneimittels erfolgen darf oder gar das zum Teil nicht aufgeführte Flüssigkeitsvolumen, mit dem das Medikament verabreicht wurde, schaffen eher Verwirrung als Vergleichbarkeit. Hinzu kommen weitere Fehlergrößen, die in Unterschieden der galenischen Zubereitung oder methodischen Abweichungen in der Untersuchungstechnik zu suchen sind.

Finkelstein und Mitarb. (66) stellen fest, daß Cefalexin, als Tablette gegeben, andere Serumkonzentrationen erreicht, als in der Kapselform. Dalhoff und Koeppe (49) weisen darauf hin, daß die Vergleichbarkeit von Amoxicillin-Studien dadurch erschwert wird, daß einige Untersucher pharmazeutische Zubereitungen verwendet haben, die zum Teil gar nicht offiziell im Handel erscheinen. Kunin und Finkelberg (145) beschreiben in ihrer oft zitierten Arbeit die Normalprobanden als "healthy alcoholic men" (gesunde Alkoholiker).

In der vorliegenden Studie wurden daher die Versuchsbedingungen soweit wie möglich standardisiert. Alle Probanden und Patienten erhielten entweder Amoxicillin-Trihydrat, Cefalexin-Monohydrat oder Cefotaxim der gleichen Charge. Das Zeitintervall zwischen der letzten eingenommenen Mahlzeit und der Medikamenteneinnahme/-infusion betrug 8 Stunden. Die oralen Präparate Amoxicillin und Cefalexin wurden mit 50 ml Wasser eingenommen. Bei sämtlichen drei Substanzen erfolgte die erste Nahrungsaufnahme erst zwei Stunden später. Zum direkten Vergleich eigener Ergebnisse mit Leberzirrhotikern wurden für das Amoxicillin-Trihydrat eine Untersuchung von Witkowski (283) und für das Cefalexin-Monohydrat eine Untersuchung von Schäfer (232) herangezogen, die beide unter den gleichen Bedingungen in demselben Labor bei gesunden Probanden erarbeitet wurden. Darüber hinaus wurden 25 weitere Amoxicillin-Studien und 17 Cefalexin-Studien zum Vergleich herangezogen. Die Ergebnisse der Cefotaxim-Studie werden mit der internationalen Literatur diskutiert.

4.5.2. Amoxicillin im Vergleich

Im direkten Vergleich der beiden Patientengruppen stellt man fest, daß die Patienten mit Zirrhose und portokavaler Shunt-Operation (Z.m.S.) niedrigere Anfangskonzentrationen als die nichtoperierten Patienten (Z.o.S.) aufwiesen. Die Patienten ohne Shunt erreichten die Serummaximalkonzentration nach 90 Min. die Patienten mit Shunt hingegen erst nach 120 Min. Die Serummaximalkonzentrationen der operierten Patienten lagen mit 9,93 $\pm$ 3,1 mg/l (s. Tab. 11/70 kg) gegenüber 7,61 $\pm$ 2,4 mg/l (Z.o.S./ s. Tab. 9/70 kg) ebenso höher wie die Serumkonzentrationen in der Eliminationsphase. Die Unterschiede waren auf Grund eines vergleichbaren Konzentrationsbereiches nicht signifikant ($2p > 0,1$). Diese Unterschiede resultierten in einer niedrigeren Absorptionskonstanten k_a von 1,5 h^{-1} der Patienten ohne Shunt gegenüber k_a von 1,98 h^{-1} der Patienten mit Shunt. Die Eliminationshalbwertzeiten (HWZB) hingegen unterschieden sich nicht (signifikant): 86 $\pm$ 28,6 Min. (Z.o.S.) und 84,5 $\pm$ 14,7 Min. (Z.m.S.). Jedoch war die Fläche unter der Kurve bei den nichtoperierten Patienten mit 26,9 $\pm$ 8 h·mg/l um ca. 20% kleiner als der AUC-Wert von 34,2 $\pm$ 5,2 h·mg/l der Zirrhosepatienten mit Shunt.

Es ergab sich eine leicht erhöhte Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Amoxicillin bei Z.m.S. gegenüber Z.o.S. Es fällt schwer, diese (nicht signifikanten - bei $2p > 0,1$ s. Tab. 35, Seite 149) Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen richtig einzuschätzen. Die höheren Serumspiegel bei Z.m.S. im Gegensatz zu Z.o.S. lassen die Frage aufkommen, ob Amoxicillin neben einer veränderten Absorption bei Leberzirrhotikern, stärker als bisher angenommen, einer intensiveren Metabolisierung und first-pass-Effekt unterliegt. Cole und Mitarb. (43) waren der Ansicht, daß Amoxicillin bis zu 20 - 25% zu einem inaktiven Metaboliten (wahrscheinlich in der Leber) metabolisiert wird. Durch den operativen portokavalen Shunt würde das Portalvenenblut an

der Leber vorbei in den großen Kreislauf geleitet werden, so daß größere Substanzkonzentrationen im Plasma verfügbar wären. Höhere Serumkonzentrationen und eine längere Ausscheidungsphase von Amoxicillin auf Grund geringerer Metabolisierung würden hierdurch verständlich. Dieser Aspekt muß jedoch hypothetisch bleiben, da dem die normal (-niedrigen) Urinwiederfindungsraten von 48,5% (Z.o.S.) und 53,4% (Z.m.S.) entgegensprechen. Die Penicilloyl-Säure, die von Cole und Mitarb. (43) als das Hauptmetabolisierungsprodukt von Amoxicillin genannt wird, wurde in der vorliegenden Arbeit weder im Serum noch im Urin gemessen.

Beim Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Daten von gesunden Probanden, die von Witkowski (283) unter den gleichen Versuchsbedingungen in demselben Labor erstellt wurden, kam man zu einigen Unterschieden. Sowohl die Mittelwerte der Initialkonzentrationen nach 15 Min. waren bei den eigenen Ergebnissen in beiden Gruppen größer als auch die mittleren Serummaximalkonzentrationen, die bei Witkowski (283) mit 6,0 $\pm$ 1,6 mg/l (auf 70 kg berechnet) nach 90 Min. angegeben wurden. Die Regressionsanalyse präzisierte diese Daten auf 6,5 $\pm$ 1,6 mg/l nach 77,1 $\pm$ 13 Min. (s. Tab. 35, Seite 149). Auffällig war auch der schnellere Konzentrationsabfall in der Eliminationsphase bei den Normalprobanden. Folglich war auch die HWZB bei den Normalprobanden mit 68,5 $\pm$ 20 Min. kürzer (s. Abb. 36 und Tab. 35, Seite 149) und die AUC mit 19,5 $\pm$ 5,4 h·mg/l doch sichtlich niedriger als 26,9 $\pm$ 8 h·mg/l (Z.o.S.) und besonders als 34,2 $\pm$ 5,2 h·mg/l (Z.m.S.).

Für beide Patientengruppen zusammen lag der AUC-Wert bei 29,7 $\pm$ 7,7 h·mg/l.

Diese Werte würden dafür sprechen, daß die Absorption bei den Zirrhosekranken zumindest normal vonstatten ging. Hingegen schien die Elimination von Amoxicillin durch die Leberzirrhose verändert zu sein. Die HWZB der nichtoperierten

Zirrhosekranken ($2p < 0,01$) als auch der operierten Patienten ($2p < 0,1$) war signifikant verlängert. Die Bioverfügbarkeit von 500 mg oral verabreichtem Amoxicillin war, in erster Linie gemessen an der Fläche unter der Kurve, sowohl bei den einzelnen Patientengruppen als auch bei den Zirrhosepatienten als Gesamtkollektiv signifikant erhöht ($2p < 0,05$) gegenüber gesunden Vergleichsprobanden von Witkowski (283).

Der Unterschied wird durch die graphische Darstellung der Serumkonzentrations-Kurvenverläufe des Gesamtkollektivs von Zirrhosepatienten und der gesunden Probanden deutlich (s. Abbildung 34). Die schraffierte Fläche stellt den Bereich der Standardabweichung der Normalprobanden dar, die gestrichelte Linie ist der Serumkonzentrationsverlauf der Normalprobanden (s. Abbildung 34).

Eine ganze Reihe der zum Vergleich pharmakokinetischer Daten vorliegenden Untersuchungen wurden als Kreuzversuche mit Amoxicillin und Ampicillin durchgeführt. In letzter Zeit wurde auf die vergleichende Pharmakokinetik von Amoxicillin und Clavulansäure Wert gelegt. Es wurden Dosen von 250, 500, 750 oder 1000 mg Amoxicillin oral, intravenös oder intramuskulär verwendet (4,6,17,25,35,40,47,58,61,64,81,109,116,125, 139,289,131,190,155,171,187,204,212,228,239,240,244,250,251, 252,258,259,268,284).

Nach oraler Einnahme von 500 mg Amoxicillin lag in dem überwiegenden Teil der Veröffentlichungen die Serummaximalkonzentration unterhalb der in dieser Arbeit festgestellten Konzentrationen von 7,61 $\pm$ 2,4 mg/l (Z.o.S.) respektive 9,93 $\pm$ 3,1 mg/l (Z.m.S.). Ein Teil der Autoren konnte die Serumspitzenkonzentrationen bereits nach 90 Min. ermitteln: 5,67 mg/l von Fiegel und Mitarb. (64), 4,98 mg/l von Simon und Toeller (239), 6,78 mg/l von Verbist (258), 6,6 mg/l von Welling und Mitarb. (268) bei Einnahme mit 25 ml Wasser, 7,26 mg/l von Miki (171), 7,06 mg/l von Duval und Soussy (58) sowie 5,9 mg/l nach bereits 1,2 Std. von Spyker und Ruglowski (244). Ein anderer größerer Teil der Autoren konnte die

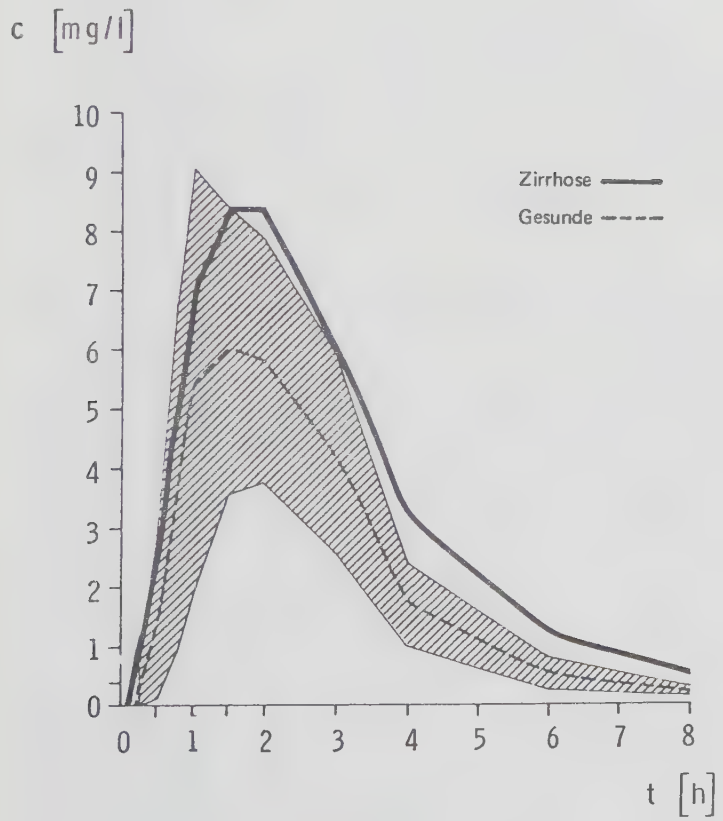


Abbildung 34 : Gegenüberstellung der Mittelwertskurven von AMOXICILLIN im Serum bei 13 Patienten mit Leberzirrhose (—) und 10 gesunden Probanden (- - -). Die straffierte Fläche stellt den Bereich der Standardabweichung der Werte von Normalpro – banden dar. (283)

PROBANDEN	ANZAHL	Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten (min) in mg/l									
		15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'
Leberzirrhose ohne Shunt-OP	8	0,84	2,38	4,6	6,6	7,44	7,37	5,2	2,9	1,14	0,42
Leberzirrhose mit Shunt-OP	5	0,43	2,1	4,7	6,9	9,03	9,5	7,0	3,9	1,5	0,65
Leberzirrhose Probanden ges.	13	0,68	2,3	4,6	6,7	8,05	8,2	5,9	3,3	1,27	0,5
Leberzirrhose gesamt/70kg	13	0,79	2,4	4,8	7,02	8,4	8,39	5,96	3,2	1,2	0,48
Gesunde Prob. auf 70 kg (n. Witkowski)	10	0,29	1,5	3,8	5,5	6,0	5,8	4,2	1,7	0,53	0,19

Tab. 33 : Gegenüberstellung der mittleren Serumkonzentrationen (mg/l) zu den einzelnen Entnahmezeiten von eigenen Patienten Leberzirrhose mit/ohne Shunt - Gesamt) und gesunden jungen Probanden nach Angaben von Witkowski (283) nach oraler Nüchterngabe von 500 mg AMOXICILLIN

mittlere Serummaximalkonzentration erst nach 120 Min. feststellen. Lode und Janisch (155) teilten nach 120 Min. eine mittlere Serumhöchstkonzentration von 5,98 mg/l mit, Kodey und Nance (25) nach 120 Min. 6,75 mg/l, die Arbeitsgruppe um Gordon, Regamey und Kirby (81,125) 7,61 mg/l, Vitti und Mitarb. (259) 5,9 mg/l und Philipson und Mitarb. (212) 6,2 mg/l nach 2,3 Std. Bei einigen Autoren konnte man allerdings Serummaximalkonzentrationen finden, die oberhalb der in dieser Arbeit bestimmten Konzentrationen liegen. Die Arbeitsgruppe um Rolinson, Croydon und Sutherland (47,228,250, 251) berichtete von Serummaximalkonzentrationen um 10,8 mg/l nach 120 Minuten.

Geddes und Kosmides (73) kamen auf 10,45 mg/l nach 120 Min. Dalhoff und Koeppe (49) berechneten über eine Regressionsanalyse mit 10,99 mg/l nach 78,5 Min. die höchste Konzentration. Arancibiaund Mitarb. (6) stellten 9,5 mg/l nach 90 Min. fest. Auch Welling und Mitarb. (268) konnten mit 10,9 mg/l nach 120 Min. einen höheren Wert messen. Diese Autoren weisen allerdings auf den Einfluß von Flüssigkeit bei der oralen Einnahme von Amoxicillin hin. Während ein Teil der Probanden in dieser Studie 500 mg Amoxicillin mit 25 ml Wasser einnahm, trank ein anderer Teil der Probanden 250 ml Wasser zu der Amoxicillin-Kapsel. Diejenigen Probanden, die 250 ml Flüssigkeit getrunken haben, zeigten bei der Auswertung höhere Serumspitzen- und Einzelkonzentrationen (10,0 mg/l gegenüber 6,6 mg/l nach 120 Min.). Dieses Kriterium könnte auch bei Dalhoff und Koeppe für die hohe Konzentration von 10,99 mg/l ausschlaggebend gewesen sein, da ihre Probanden das Amoxicillin mit 300 ml Flüssigkeit eingenommen haben.

Gleiches könnte für Arancibiaund Mitarb. (6) gelten, die 250 ml ihren Probanden gegeben haben. In der vorliegenden Untersuchung nahmen die Probanden das Amoxicillin mit 50 ml Wasser ein. Die Arbeitsgruppen um Croydon, Sutherland und Rolinson sowie Geddes und Kosmidis nannten keine Flüssigkeitsmengen. Auch hier wäre dies als Begründung für die

höheren Konzentrationen denkbar. Neu und Winshell (190), Neu (187), Jones und Hill (116), Eshelmann und Spyker (61) sowie Brusch und Mitarb. (35) lagen in einem ähnlichen Konzentrationsbereich wie die beiden hier untersuchten Probandengruppen. Nach 120 Min. konnten Neu und Winshell (190) durchschnittlich 8,3 mg/l bestimmen. Neu (187) ermittelte in zwei weiteren Gruppen von gesunden Probanden 1974 zum einen 9,34 mg/l nach 120 Min. und zum anderen bei acht weiteren Personen 7,72 mg/l ebenfalls nach 120 Min. Jones und Hill (116) stellten bereits nach Gabe von 375 mg Amoxicillin eine mittlere Serummaximalkonzentration von 7,8 mg/l nach 90 Min. fest. Brusch und Mitarb. (35) bestätigten diesen Wert mit 7,8 mg/l nach 120 Min., Eshelmann und Spyker (61) lagen mit 8,8 mg/l nach 2,1 Std. ebenfalls in diesem Bereich.

Die Unterscheidung dieser zuletzt genannten Autoren zwischen Nüchterneinnahme von 500 mg Amoxicillin und Einnahme nach einer Mahrzeit brachte keine signifikanten Unterschiede in der Absorption für Amoxicillin. Kritisch sei noch anzumerken, daß aus einigen Arbeiten nicht klar hervorging, ob die Serummaximalkonzentrationen durch Mittelwertbildung der individuellen Serummaximalkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgen oder durch Mittelwertbildung von Einzelkonzentrationen zu dem jeweiligen Zeitpunkt mit der höchsten mittleren Serumkonzentration. Zumindest mit dem Zeitraum, in dem die Serummaximalkonzentrationen erreicht wurden, zeigt sich mit 90 - 120 Min. gute Übereinstimmung mit Ergebnissen der Literatur. Um Serumkonzentrationen verschiedener Probanden vergleichen zu können, muß man auch auf das Körpergewicht der Versuchspersonen achten. Man muß von einem vergleichbaren Körpergewicht ausgehen können, wenn man Studien anderer Untersucher eigenen Ergebnissen gegenüberstellt. Ein fiktives Vergleichsgewicht (normalisiert) von 70 kg ist inzwischen allgemein akzeptiert. Es sei an dieser Stelle hervorgehoben, daß bis auf die Untersuchung von Witkowski (283) keiner der übrigen zitierten Autoren seine Daten auf ein

Vergleichsgewicht von 70 kg umgerechnet hat. In der Regel wurde ein mittleres Körpergewicht der Versuchsprobanden mit Streubereich angegeben. Teilweise ließen sich jedoch keine Gewichtsangaben finden (58,73,81,116,228,252).

Gegen Ende der Untersuchungsperiode (6 - 8 Stunden nach Amoxicillineinnahme) wurden in der Literatur im Vergleich zu eigenen Untersuchungen erheblich niedrigere Konzentrationen angegeben. Am deutlichsten wurde dieser Unterschied gegenüber Ergebnissen von Witkowski (283), der nach 6 Std. 0,53 mg/l und nach 8 Std. 0,19 mg/l feststellte. Die eigenen Ergebnisse (s. Tab. 9 + 11 / 70 kg) lagen nach 6 Std. bei 1,14 $\pm$ 0,7 mg/l (Z.o.S.) und 1,35 $\pm$0,6 mg/l (Z.m.S.), nach 8 Std. bei 0,42 $\pm$ 0,3 mg/l (Z.o.S.) und 0,59 $\pm$ 0,3 mg/l (Z.m.S.). Von den oben zitierten Autoren teilten lediglich Geddes und Kosmidis (73,139), Vitti (259), Arancibia und Mitarb. (6) und Welling und Mitarb. (268) höhere Konzentrationen mit. Dabei ist immer vorausgesetzt, daß Amoxicillin in oraler Form zu 500 mg verwendet wurde. Geddes und Kosmidis (73,139) ermittelten nach 6 Std. immer noch 1,72 mg/l. Dies entsprach einer Konzentration, die Knothe und Mitarb. (131) 6 Std. nach oraler Gabe von 1000 mg Amoxicillin beschrieben. Vitti und Mitarb. (259) bestimmten nach 6 Std. 1,3 mg/l und nach 8 Std. 0,5 mg/l. Allerdings verabreichten diese Autoren den Probanden Amoxicillin - Trihydrat nach einer Testmahlzeit.

Welling und Mitarb. (268) bestätigten höhere Konzentrationen von Amoxicillin über einen längeren Zeitraum nach Einnahme einer Testmahlzeit. Welling und Mitarb. (268) beobachteten sowohl bei gleichzeitiger Gabe einer Testmahlzeit als auch bei Gabe einer Flüssigkeitsmenge von 250 ml zu der Amoxicillin-Kapsel höhere Serumkonzentrationen in der Eliminationsphase als bei geringerer Flüssigkeitseinnahme (25 ml). Arancibia und Mitarb. (6), die ebenfalls 250 ml Wasser mit verabreichten, berichteten lediglich von 0,9 mg/l nach 6 Std.

Die Berechnung von pharmakokinetischen Daten für eine exaktere Einschätzung der Bioverfügbarkeit von Amoxicillin hat sich erst in den letzten Jahren durchgesetzt. Der wichtigste Parameter für die Beurteilung der Bioverfügbarkeit eines Medikamentes stellt die Fläche unter der Kurve (AUC) dar. Die meisten Veröffentlichungen teilen auch nur diesen AUC-Wert und die Plasmahalbwertzeit von Amoxicillin mit.

Die von Witkowski (283) oben genannten Werte lagen bekanntlich in einem tieferen Bereich. In einem ähnlich tieferen Bereich berechneten Lode und Janisch (155) die AUC mit 22,2 h·mg/l, Simon und Toeller (239) mit 11,4 h·mg/l, Jones und Hill (116) mit 22,9 h·mg/l, Vitti und Mitarb. (259) mit 20,13 h·mg/l für die AUC (0 - 8 h), Philipson und Mitarb. (212) mit 22 h·mg/l, Welling und Mitarb. (268) mit 18,1 h·mg/l bei Einnahme von 500 mg Amoxicillin mit 25 ml Wasser. Auch Spyker und Ruglowski (244) lagen mit 18,8 h·mg/l, sowie Adam, de Visser und Koeppe (4) mit 19,4 h·mg/l in diesem Bereich. Welling (268) und Dalhoff (49) fielen mit AUC-Werten von 39,4 h·mg/l und 30,4 h·mg/l bei oraler Nüchterngabe von 500 mg Amoxicillin mit 250 ml respektive 350 ml Wasser aus diesem Konzentrationsbereich heraus. Arancibiaund Mitarb. (6) lagen mit 27,4 h·mg/l ebenfalls etwas höher.

Auch die bei den Zirrhosekranken berechneten Eliminationshalbwertzeiten (HWZB) schienen länger zu sein, als andere Untersucher bei gesunden Probanden feststellen konnten. Witkowski (284) beschrieb eine HWZB von 68,5 Min. nach oraler Gabe von 500 mg Amoxicillin. Ähnlich lagen Lode und Janisch (155) mit 54,5 Min., Gordon, Regamey und Kirby (81) mit einer Halbwertzeit von 61,3 Min., Philipson und Mitarb. (212) mit 62 Min., Adam und Mitarb. (4) mit 52,7 Min., Brusch (35) und Arancibia(6) mit 60 Min. sowie Knothe und Mitarb. (131) nach oraler Gabe von 1000 mg Amoxicillin mit 67 Min. Simon und Toeller gaben eine biologische Halbwertzeit von 1,5 Std. für Amoxicillin an, die jedoch nicht näher definiert wurde (239).

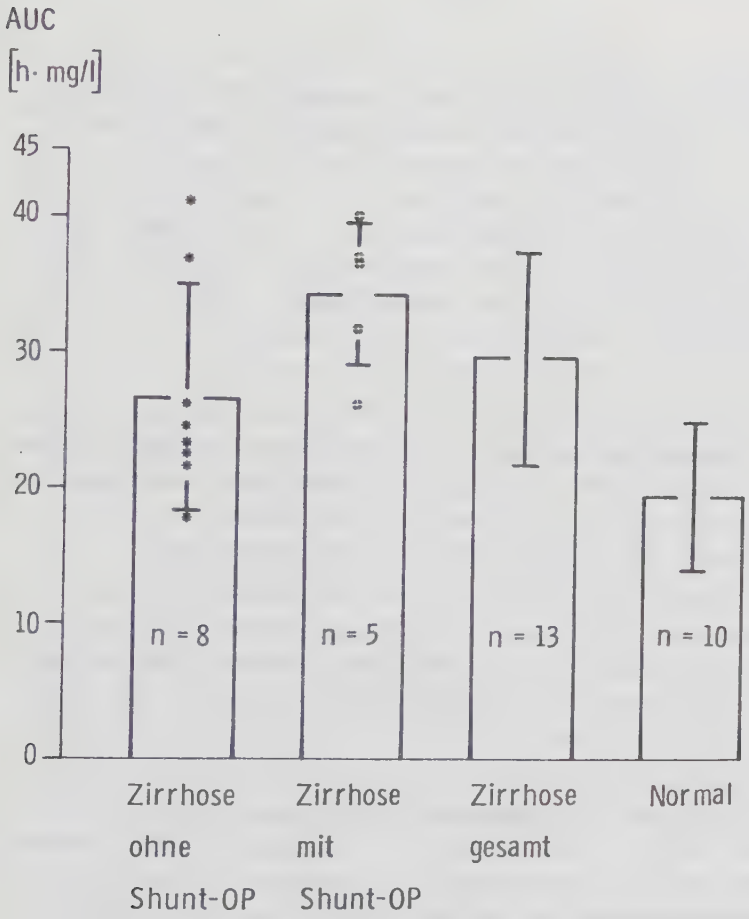


Abbildung 35 : Gegenüberstellung der AUC – Werte von Patienten mit Leberzirrhose (N = 13) und gesunden Probanden (nach Witkowski) nach oraler Nüchterngabe von 500 mg AMOXICILLIN (283)

Die Absorptionskonstanten k_a und die Zeiten der fiktiven Absorptionsverzögerung (lag time) befanden sich bei Zirrhosepatienten im auch sonst mitgeteilten Bereich. Während die Absorptionsverzögerung bei beiden Patientengruppen fast identisch bei 16,4 bzw. 16,3 Min. lag, war die Absorptionskonstante bei den Patienten ohne Shunt mit 1,5 h^{-1} kürzer als bei den Patienten mit Shunt-Operation (k_a = 1,98 h^{-1}). Dieser Unterschied schlug sich auch in den Halbwertzeiten der α -Phase (HWZA) und schließlich dem Zeitpunkt nieder, an dem die Serummaximalkonzentration erreicht wurde.

Dalhoff und Koeppe stellten mit 16 Min. eine fast zeitgleiche Absorptionsverzögerung fest. Einen ähnlichen Zeitraum teilten Spyker und Ruglowski (244) mit ca. 20 Min. mit, wohingegen Eshelmann und Spyker die "lag time" nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Amoxicillin mit etwa 30 Min. kalkulierten.

Eine Reihe von Autoren wiesen daruf hin (35,58,131), wie stark die Absorption nach oraler Nüchterngabe nicht nur interindividuell sondern auch individuell unterschiedlich sein kann. Diese großen Schwankungsbreiten konnten auch in dieser Arbeit gefunden werden.

Aus diesen Daten ergab sich, daß insbesondere die Bereiche der AUC-Werte bei den beiden Zirrhosegruppen höher lagen und die Elimination von Amoxicillin bei Leberzirrhose mit höheren Konzentrationen in der Endphase verzögert vonstatten ging. Die Absorptionsphase schien keine Veränderungen hinsichtlich der erreichten Zeit der Serummaximalkonzentrationen aufzuweisen. Es ist aber ersichtlich, daß zwar nicht der Grad der Absorption aber zumindest der Umfang der Absorption gegenüber gesunden Kollektiven gesteigert ist.

Die normale, wenn nicht gesteigerte Absorption von Amoxicillin bei Zirrhosekranken kann eigentlich nur mit günstigeren Absorptionsbedingungen im Magen-Dünndarm-Bereich begründet werden, wie veränderten pH-Werten in der Magen-Darm-Flüssigkeit und der Mukosa des Darmepithels. Dies würde auch erklären, weshalb die Patienten mit portokavaler Anastomose

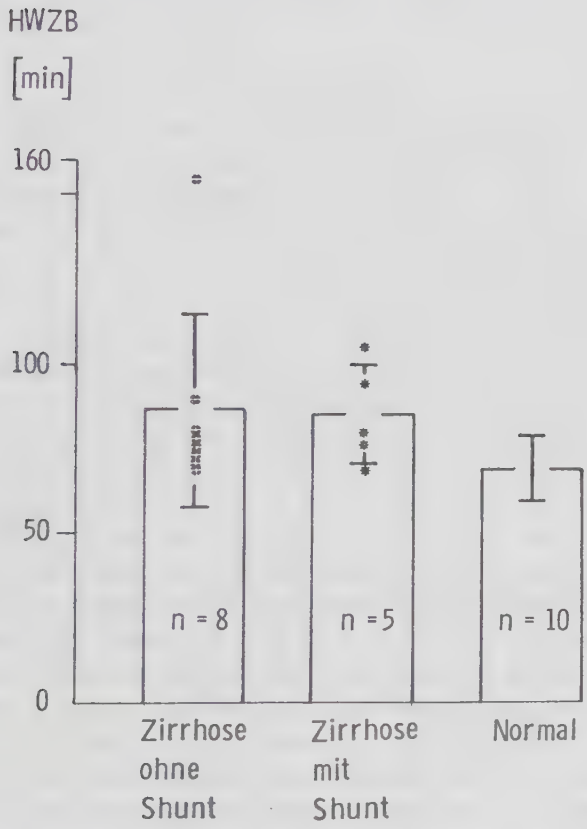


Abbildung 36 : Gegenüberstellung der Eliminationshalbwertzeiten (HWZB) von Patienten mit Leberzirrhose (mit/ohne Shunt) und gesunden Probanden (nach Witkowski) nach oraler Nüchterngabe von 500 mg AMOXICILLIN (283)

durchschnittlich höhere Serummaximalkonzentrationen aufwiesen als die nichtoperierten Patienten. Oben wurde bereits darauf hingewiesen, daß operierte Zirrhosekranke eine größere Neigung zu duodenalen Ulzera und damit anderen Säureverhältnissen im Magen-Darm-Trakt aufweisen als nichtoperierte. Die größere Fläche unter der Kurve bei beiden Patientengruppen war im wesentlichen durch die langsamere Elimination in der ß-Phase bedingt. Hierbei spielen möglicherweise ein vergrößertes Verteilungsvolumen der Substanz, wie es für Ampicillin schon beschrieben wurde (151), und eine veränderte Eiweißbindung eine Rolle. Zu diskutieren wäre auch eine eingeschränkte Nierenfunktion. Doch konnte bei den eigenen Probanden, soweit dies die Kreatininwerte zulassen, eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht festgestellt werden. Man muß allerdings beachten, daß ein normaler Kratininwert bei älteren Patienten noch nicht bedeutet, daß das Glomerulum-Filtrat normal ist. Einen schwer einzuschätzenden Faktor stellt das Alter dar. Die eigenen Patienten waren 54 Jahre alt. Die Vergleichskollektive bestanden im allgemeinen aus jungen gesunden Probanden bis höchstens 35 Jahren. Witkowski (283) konnte bei älteren Probanden (über 65 J.) eine deutliche Zunahme der Fläche unter der Kurve feststellen. Amoxicillin-Trihydrat wird zwar nur zu einem geringeren Teil (ca. 20%) im Plasma gebunden, aber bekanntlich ist die Qualität und die Quantität der Plasmaeiweißbindung bei Leberzirrhose herabgesetzt (23). Gleichfalls wäre eine veränderte Plasmaclearance denkbar. Blaschke und Rubin (24) wiesen daruaf hin, daß eine erhöhte Bioverfügbarkeit und eine verminderte Plasmaclearance nicht nur einen additiven, sondern gar einen multiplikativen Effekt auf den AUC-Wert haben. Denkbar wäre ein ähnliches Verhalten für Amoxicillin wie für das chemisch verwandte Ampicillin. Lewis und Jusko (151) stellten für Ampicillin eine insgesamt etwas niedrigere Plasmaclearance bei dreifach erhöhter metabolischer und zweifach verminderter renaler Clearance gegenüber Normalprobanden fest. In diesem Zusammenhang wäre auch die Frage nach einer intensiveren metabolischen Clearance

für Amoxicillin trotz der Lebererkrankung zu stellen. Nach einer Arbeit von Cole und Mitarb. (43) wird oral verabreichtes Amoxicillin bis zu 25% zu einem inaktiven Derivat metabolisiert. Die Gesamtausscheidung von Amoxicillin im Urin lag mit 48,5% (Z.o.S.) und 53,4% (Z.m.S.) eher im unteren Bereich. Dies könnte die Vorstellung stützen, daß ein größerer Anteil in der Leber inaktiviert wird. Der Unterschied zu gesunden Probanden (283) war aber nicht signifikant ($2p > 0,1$), (s. Tab. 36, Seite 150). Witkowski (284) konnte mit 50,1% aktiver Substanz im 24-Stunden-Urin, Fiegel und Mitarb. mit 52% (64) sowie Spyker und Ruglowski mit 49,5% (244) ähnliche Urinausscheidungen messen. Hingegen berichteten Rolinson (228) mit 62% in 6 Std., Neu und Winshell (190) mit 79% in 6 Std., Lode und Janisch (155) mit 58% in 24 Std., Bodey und Nance (25) mit 70% in 6 Std. und Verbist (258) mit 65,7% in 9 Std. über zum Teil erheblich höhere Urinwiederfindungsraten.

Welcher Faktor im entscheidenden Maß für die größere Fläche unter der Kurve und die längere HWZB bei normaler Nierenfunktion nun verantwortlich war, ließ sich aus dieser Untersuchung nicht klären.

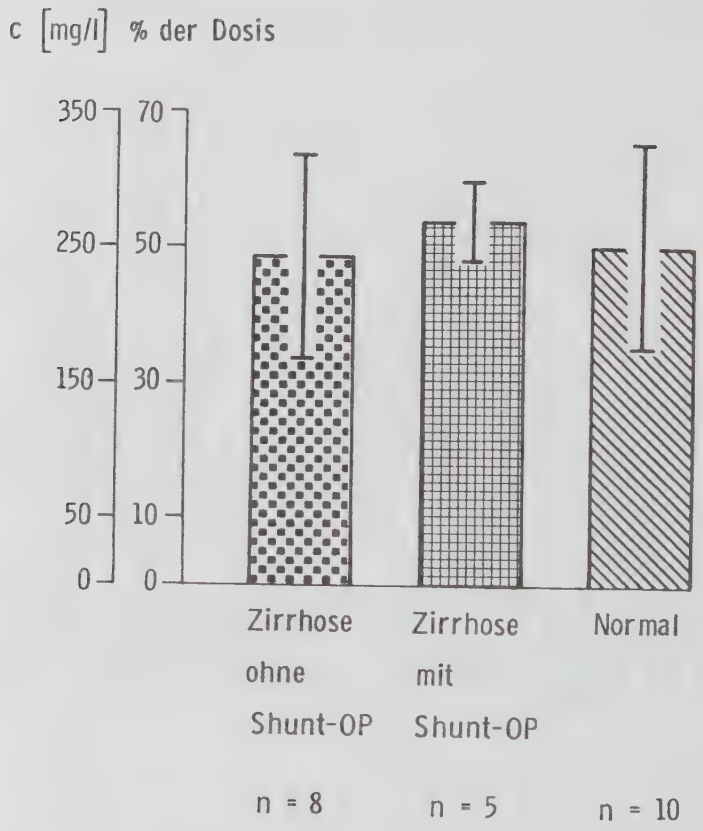


Abbildung 37 : Gegenüberstellung der Urinwiederfindungsraten von Patienten mit Leberzirrhose (N = 13) und gesunden Probanden (nach Witkowski) nach oraler Nüchterngabe von 500 mg AMOXICILLIN (283)

PROBANDEN	ANZAHL	PHARMAKOKINETISCHE PARAMETER										
		K_a	Y_{max}	T_{max}	K_{13}	HWZB	HWZA	AUC	K_{12}	K_{21}	Y_o	lag-time
AMOXICILLIN 500 mg												
Zirrhose o.S.	8	0,025	8,3	93,8	0,016	86,0	26,8	26,9	0,0055	0,015	79,6	14,2
Zirrhose m.S.	5	0,033	8,7	124,0	0,018	84,5	52,9	34,2	0,0051	0,012	111,6	16,4
Zirrhose ges.	13	0,028	8,5	105,4	0,017	85,4	36,8	29,7	0,0053	0,014	91,9	15,1
		±0,012	±2,9	± 43,9	±0,008	±23,5	±29,3	± 7,7	±0,0054	±0,006	± 71,6	± 6,7
Gesunde Prob. (n. Witkowski)	10	0,023	6,5	77,1		68,5		19,5				
		±0,007	±1,6	±13,8		±20,0		± 5,4				
CEFALEXIN 1000 mg												
Zirrhose o.S.	8	0,069	41,8	49,0	0,018	86,6	23,5	87,4	0,012	0,017	133,3	14,6
Zirrhose m.S.	6	0,056	37,9	56,3	0,019	71,9	18,2	90,9	0,024	0,032	156,5	10,1
Zirrhose ges.	14	0,064	40,1	51,6	0,018	80,3	21,3	88,9	0,017	0,024	143,2	12,7
		±0,015	± 7,7	±13,6	±0,004	±18,3	±14,9	±14,7	±0,016	±0,014	± 53,9	± 5,3
Gesunde Prob. (n. Schäfer)	10	0,061	31,6	62,1	0,011	72,0		65,6			102,4	
		±0,018	± 7,4	±19,6	±0,003	±27,5		±17,7			± 36,4	

Tabelle 36 : Pharmakokinetische Daten im Vergleich. Eigene Ergebnisse (Leberzirrhose mit/ohne Shunt - Gesamt) in Gegenüberstellung mit Daten von Witkowski (AMOXICILLIN) und Schäfer (CEFALEXIN) nach oraler Nüchterngabe von AMOXICILLIN 500 mg (oben) und CEFALEXIN 1000 mg (unten)

PROBANDEN	ANZAHL	0 - 6 h		6 - 12 h		12 - 24 h		0 - 24 h	
		Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Aussch. - Gesamt (mg)	(% der Dosis)
Zirrhose o.S. AMOXICILLIN	8	1192 ± 679	190,2 ± 88,6	232,2 ±298,0	49,6 ±52,2	5,6 ±2,9	2,7 ±1,2	242,5 ± 71,0	48,5 ±14,2
Zirrhose m.S. AMOXICILLIN	5	1628 ± 684	214,8 ± 35,3	166,0 ± 99,0	46,7 ±18,2	5,6 ±3,3	5,6 ±4,9	267,1 ± 31,2	53,4 ± 6,2
Zirrhose ges. AMOXICILLIN	13	1360 ± 688	199,7 ± 71,7	206,8 ±237	48,5 ±41,2	5,6 ±2,9	3,8 ±3,3	251,9 ± 58,5	50,4 ±11,7
		0 - 4 h		4 - 8 h	8 - 12 h	12 - 24 h			
Gesunde Prob. AMOXICILLIN (n. Witkowski)	10	208,2 mg ± 75,6		38,4 mg ±13,5	2,8 mg ±2,0	1,2 mg ± 0,5		250,6 ± 76,7	50,1 ±15,3
Zirrhose o.S. CEFALEXIN	8	3893 ±2246	842,4 ±111,3	220 ±162	72,5 ±48	35 ±57	25,9 ±50,3	940,8 ± 95,6	94,1 ± 9,6
Zirrhose m.S. CEFALEXIN	6	4295 ±1463	756,0 ±153,1	228 ±123	63,0 ±35,7	11 ±11	8,1 ±6,0	827,1 ±155,2	82,7 ±15,5
Zirrhose ges. CEFALEXIN	14	4078 ±1860	802,6 ±134,1	224 ±140	68,2 ±41,3	24 ±43	17,7 ±36,9	888,4 ±134,5	88,8 ±13,5
Gesunde Prob. CEFALEXIN (n. Schäfer)	10		884,7 ± 78,9		36,4 ±32,4		3,5 ±1,7	924,7 ± 69,5	92,5 ± 7,0

Tab. 36 : Urinrecovery im Vergleich.Eigene Ergebnisse (Leberzirrhosekranke mit/ohne Shunt - Gesamt) in Gegenüberstellung mit Daten von Witkowski (AMOXICILLIN) und Schäfer (CEFALEXIN) nach oraler Nüchterngabe von AMOXICILLIN 500 mg (oben) und CEFALEXIN 1000 mg (unten)

4.5.3. Cefalexin im Vergleich

Bei Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen ließen sich sehr ähnliche Kurvenverläufe feststellen. Wie beim Amoxicillin erreichten die nichtoperierten Patienten früher als die operierten Patienten die Serummaximalkonzentration (bereits nach 45 Min. statt nach 60 Min.). Anders als bei der Amoxicillin-Untersuchung lag die mittlere Serummaximalkonzentration mit 39,7 $\pm$ 9,5 mg/l (s. Tab. 13) bei den Patienten ohne Shunt-Operation etwas höher als 36,6 $\pm$ 9,1 mg/l (s. Tab. 15) bei den Patienten mit Shunt-Operation. Die Unterschiede der Einzel- und Maximalkonzentrationen waren nicht signifikant ($2p > 0,1$), siehe auch Tabelle 34, Seite 153. Ähnlich gering erschienen die Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern. Die AUC-Werte lagen mit 87,4 h·mg/l (Z.o.S.) und 90,9 h·mg/l (Z.m.S.) in demselben Bereich. Die HWZB war bei den nichtoperierten Patienten mit 86,6 Min. gegenüber 71,9 Min. der operierten Patienten nicht signifikant erhöht ($2p > 0,1$).

Die Urinausscheidungen zeigten eine niedrigere Recovery (82,7%) bei den operierten Patienten gegenüber den nichtoperierten Patienten (94,1%) ganz im Gegensatz zu Amoxicillin. Der Unterschied war aber nicht signifikant. Da in beiden Gruppen kein Versuchsteilnehmer einen pathologisch-erhöhten Kreatininwert aufwies,dürfte eine eingeschränkte Nierenfunktion für diesen Unterschied eigentlich nicht verantwortlich sein. Auch eine andere plausible Erklärung ließ sich nicht finden, es sei denn, die insgesamt absorbierte Menge an Cefalexin war in dieser Gruppe geringer. Bei den eher niedrigen Serumkonzentrationen in der Absorptionsphase wäre dies als Erklärung denkbar.

Der Vergleich eigener Ergebnisse mit Daten von Normalprobanden, die von Schäfer (232) unter den gleichen Versuchsbedingungen in demselben Labor ermittelt wurden, zeigte einige Unterschiede.

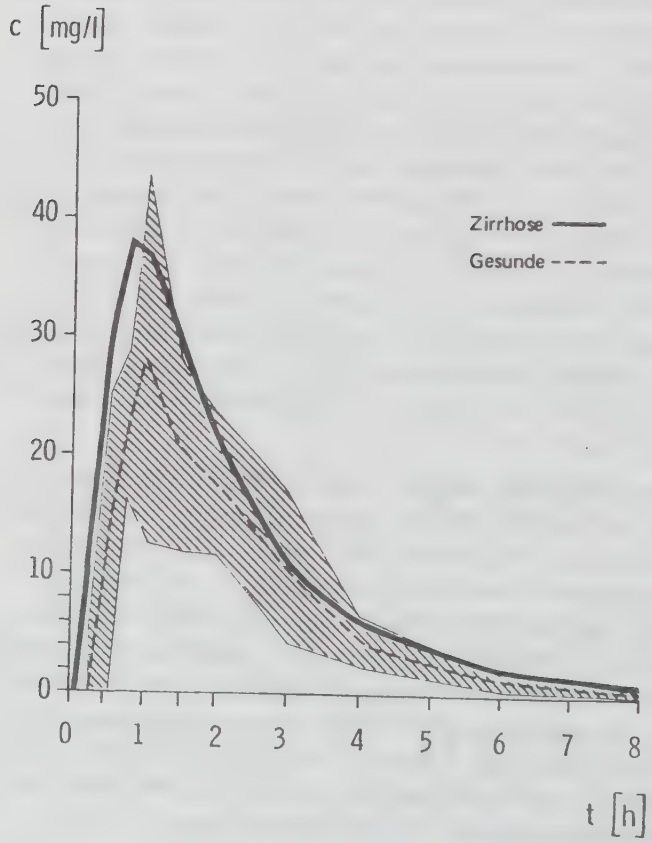


Abbildung 38: Gegenüberstellung der Mittelwertskurven von CEFALEXIN im Serum bei 14 Patienten mit Leberzirrhose (—) und 10 gesunden Probanden (- - -). Die straffierte Fläche stellt den Bereich der Standardabweichung der Werte von Normalprobanden dar . (232)

PROBANDEN	ANZAHL	Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten (min) in mg/l									
		15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'
Leberzirrhose ohne Shunt-OP	8	8,5	30,9	36,3	36,26	25,9	18,6	8,7	5,1	1,6	0,75
Leberzirrhose mit Shunt-OP	6	8,7	21,4	30,6	31,5	27,2	20,9	11,4	6,3	2,2	0,79
Leberzirrhose Probanden zus.	14	8,6	26,8	33,9	33,1	26,5	19,6	9,9	5,6	1,9	0,78
Leberzirrhose gesamt/70 kg	14	9,6	29,9	37,9	37,1	29,1	21,1	10,4	5,9	1,9	0,78
Gesunde Prob. auf 70 kg (n. Schäfer)	10	1,8	12,6	22,4	28,0	19,8	17,6	10,5	4,4	1,2	0,4

Tab. 34 : Gegenüberstellung der mittleren Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten von eigenen Probanden (Leberzirrhose mit/ohne Shunt - Gesamt) und gesunden jungen Probanden nach Angaben von Schäfer (232) nach oraler Nüchterngabe von 1000 mg CEFALEXIN

Über die gesamte Untersuchungsperiode lagen die Serumspiegel der Zirrhosepatienten (mit und ohne Operation) höher als bei den gesunden Probanden. Besonders auffällig erschienen die hohen Konzentrationen bereits nach 15 Min. (8,5 mg/l bei Z.o.S.; 8,7 mg/l bei Z.m.S.) im Gegensatz zu den gesunden Probanden (1,9 mg/l). Dieser Unterschied war signifikant ($2p < 0,01$).

Die höheren Konzentrationen bei den Zirrhosepatienten gegen Ende der Untersuchungsperiode (nach 8 Std.) waren hingegen nicht signifikant erhöht (s. Tab. 34, Seite 153).

Die Serummaximalkonzentrationen (Y_{max}) wurden bei den eigenen (insgesamt 14) Patienten mit 51,6 Min. (56,3 Min. Z.m.S.; 49,0 Min. Z.o.S.) gegenüber 62,1 Min. bei den gesunden Probanden durchschnittlich schneller erreicht und waren mit 40,1 $\pm$ 7,7mg/l (41,8 mg/l Z.o.S.; 37,9 mg/l Z.m.S.) auch höher als 31,6 $\pm$ 7,4 mg/l der Normalprobanden von Schäfer (232) s.Tab.35,S.149.

Zirrhosekranke schienen Cefalexin auch langsamer auszuscheiden. Die Serumkonzentrationen zu den letzten Entnahmezeiten (6 Std., 8 Std.) lagen zum Teil deutlich höher als bei den gesunden Probanden. Die Eliminationshalbwertzeit (HWZB) war bei den Zirrhosekranken allerdings nur leicht verlängert: 80,3 $\pm$ 18,3 Min. für die gesamte Patientengruppe (86,6 Min. bei Z.o.S.; 71,9 Min. bei Z.m.S.) gegenüber 72,0 $\pm$ 27,5 Min. der Normalprobanden. Signifikant war die Verlängerung der HWZB nur für die Patientengruppe ohne Shunt-Operation ($2p < 0,1$).

In Abbildung 38 wird der Unterschied der Mittelwertskurvenverläufe graphisch dargestellt. Auch hier bedeutet die schraffierte Fläche den Bereich der Standardabweichung der Serumkonzentrationen von Normalprobanden (232).

Gemessen an der AUC-Werten war die orale Bioverfügbarkeit von 1000 mg Cefalexin bei zirrhosekranken Patienten gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe von Schäfer (232) erhöht. Die Fläche unter der Kurve war für beide untersuchten Patientengruppen gegenüber gesunden Probanden signifikant

erhöht. Während Schäfer eine AUC von 65,6 ± 17,7 h·mg/l ermittelte, lagen die AUC-Werte in den eigenen Patientengruppen bei 90,0 ± 15,0 h·mg/l (Z.m.S.) und 87,4 ± 15,3 h·mg/l (Z.o.S.) s. Tab. 35, Seite 149.

Ein Teil der zum Vergleich vorliegenden Arbeiten wurde als Kreuzversuch mit Cefaclor, Cefadroxil oder Cefradin vorgenommen. Es wurden Dosen von 250, 300, 500 oder 1000 mg Cefalexin getestet (29,31,32,41,66,82,86,88,97,101,112,123, 124,138,145,154,157,170,231,175,178,180,183,192,194,197,202, 209,211,223,238,245,246,254,260,267).

Lediglich vier Arbeiten von de Maine und Mitarb. (124), Welles und Mitarb. (265), Nicholas und Mitarb. (192) und Greene und Mitarb. (86) sind mir bekannt, die über die intravenöse Gabe von Cefalexin (Laborsubstanz) berichten.

Die Serummaximalkonzentrationen von oral verabreichtem Cefalexin (1000 mg) lag nach Ergebnissen von Schäfer (232) mit 29,9 mg/l etwas tiefer als die Konzentration der Patienten ohne Shunt-Operation (36,6 mg/l) und mit Shunt-Operation (31,5 mg/l). Neumann und Fedder (183) lagen mit 29,9 mg/l nach 60 Min., Irmer und Mitarb. (112) mit 26,0 mg/l nach 60 Min., Simon und Mitarb. (238) mit 24,7 mg/l nach 90 Min., Muggleton und Mitarb. (178) mit 23,1 mg/l nach 60 Min., Nicholas und Mitarb. (192) mit 21,8 mg/l nach 60 Min., Perkins und Mitarb. (209) mit 25,0 mg/l nach 60 Min., Brogard und Mitarb. (32) mit 24,3 mg/l nach 60 Min., O'Callaghan (197) mit 28 mg/l nach 60 Min. sowie Finkelstein und Mitarb. (66) mit 28,5 mg/l nach 66,2 Min. ebenfalls etwas niedriger. Andere Autoren gaben dagegen einen zum Teil höheren Bereich an. Griffith und Black (88) haben nach 60 Min. die mittlere Serummaximalkonzentration von 32 mg/l nach oraler Gabe von 1000 mg Cefalexin gemessen. Diese beiden Autoren erreichten mit unterschiedlichen Dosierungen (125, 250, 500, 1000 mg Cefalexin) jeweils nach 1 Std. die Serumspitzenkonzentration. Neben Autoren wie Pfeffer und Mitarb. (211) wiesen sie auf eine lineare Dosisabhängigkeit der

Serumkonzentration hin. Nach oraler Einnahme von 1000 mg Cefalexin ermittelten Gower und Dash (82) nach 60 Min. eine Serumspitzenkonzentration von 32 mg/l. Mössner und Gaca (175) fanden bei zehn Versuchspersonen einen Spitzenwert von 37 mg/l ebenfalls nach 60 Min. Stahlmann (246) gab eine Maximalkonzentration von 31,2 mg/l nach 1 Std. an. Nach Erstellung einer Regressionsanalyse kam dieser Verfasser auf eine durchschnittliche Serumspitzenkonzentration von 38,8 mg/l nach 74,7 Min.

O'Callaghan und Mitarb. (197) gaben die Mittelwerte der individuellen Spitzenkonzentrationen mit 40,8 mg/l nach 54,4 Min. an. Schäfer teilte ein Y_{max} von 31,6 mg/l nach 62,1 Min. mit (232). Die eigenen Konzentrationen waren mit den oben von O'Callaghan mitgeteilten Daten vergleichbar (40,1 mg/l nach 51,6 Min. für sämtliche 14 Patienten).

Der Vergleich dieser Angaben läßt eine Zuordnung der eigenen Daten in den oberen Konzentrationsbereich zu. Es läßt sich daraus folgern, daß die Absorption von Cefalexin bei Zirrhosekranken normal oder sogar verstärkt ablief.

Als Diskussionsansatz kommen im Prinzip ähnliche Aspekte wie bei Amoxicillin in Frage, da beide Substanzen in hohem Maße absorbiert und renal eliminiert werden. Anzufügen wäre noch der Einfluß von Alkohol auf die Absorption. Der überwiegende Teil der Patienten erkrankte an einer Leberzirrhose nach regelmäßig starkem Alkoholkonsum. Durch Alkohol werden die gastrointestinale Durchblutung sowie die Gastrin- und Säuresekretion erhöht, die Magenentleerung wird verzögert und bei chronischem Alkoholkonsum kann auch der "gut-wall-first-pass-Metabolismus" gehemmt sein (149). Man findet auch die Vorstellung, daß durch dauernden Alkoholkonsum die Enzym- und Transportvorgänge in der Mukosa des Gastrointestinaltraktes verändert werden können (273,275). Von Kind und Mitarb. (123) wurde ein enterohepatischer Kreislauf für Cefalexin diskutiert. Inwieweit dieser Kreislauf für Cefalexin bei Leberzirrhose verändert ist, bleibt fraglich.

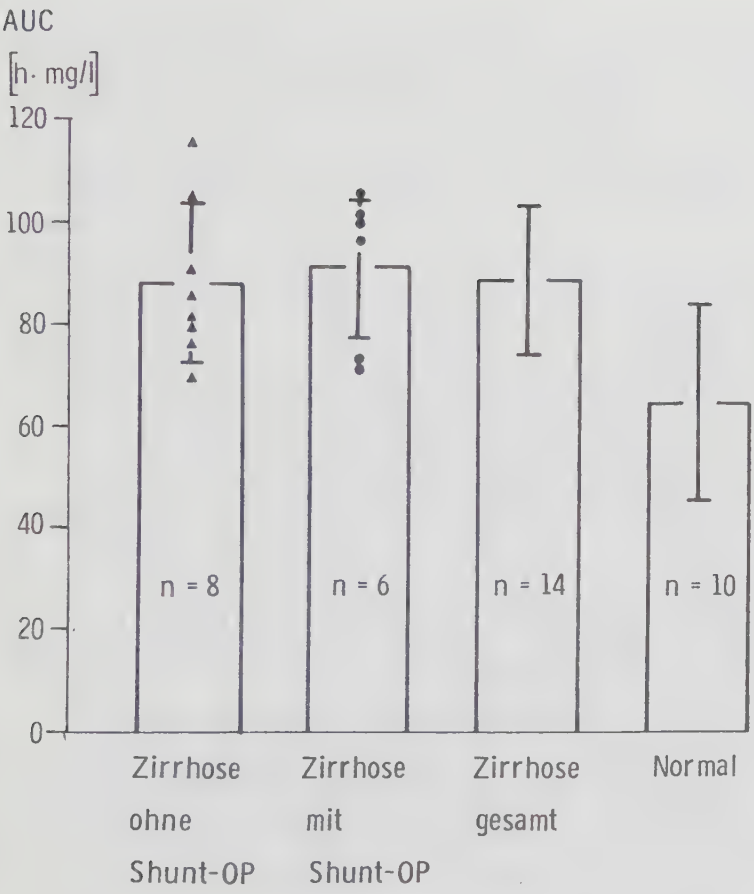


Abbildung 39 : Gegenüberstellung der AUC–Werte von Patienten mit Leberzirrhose (N=14) und gesunden Probanden (Schäfer - 232) nach oraler Nüchterngabe von 1000 mg CEFALEXIN

Der Dosisumsatz in dem jeweils untersuchten Zeitraum zeigte für die zirrhosekranken Patienten höhere Serumkonzentrationen an Cefalexin gegen Ende einer Untersuchungsperiode von 6 - 8 Stunden. Die Autoren Naumann und Fedder (183), Meyers und Mitarb. (170), Muggleton und Mitarb. (178), Gower und Dash (82), O'Callaghan und Mitarb. (197), Finkelstein und Mitarb. (66), Perkins und Mitarb. (209) sowie Griffith und Black (88) konnten nach oraler Gabe von 1000 mg Cefalexin in der 8-Stunden-Blutentnahme keine antibiotischen Aktivität mehr feststellen. Hingegen konnten Stahlmann (246) nach 8 Std. noch 0,4 mg/l Cefalexin, Schäfer (232) ebenfalls 0,4 mg/l nach 8 Std. und Nicholas und Mitarb. (192) zu dem gleichen Zeitpunkt nur 0,2 mg/l Cefalexin nachweisen. Irmer und Mitarb. (112) gaben eine Konzentration von 0,7 mg/l 8 Std. nach Cefalexin-Einnahme an. Hierbei handelte es sich jedoch um einen einzelnen Wert, der bei einem leberkranken Patienten ermittelt wurde.

Die insgesamt 14 Patienten dieser Untersuchung rangieren mit durchschnittlich 0,78 $\pm$ 0,8 mg/l Cefalexin nach 8 Std. über Werten von vergleichbaren Arbeiten.

Braun und Mitarb. (29) bestätigten mit ihrer Untersuchung noch einmal die Schwierigkeit, verschiedene Studien miteinander zu vergleichen. Diese Autoren fanden nach oraler Gabe von 500 mg Cefalexin in der 8-Stunden-Entnahme bei Verwendung verschiedener Testkeime (Sarc. lutea A + B) unterschiedliche Konzentrationen.

Auch bei denjenigen Patienten mit Leberzirrhose, die an der Cefalexin-Studie teilgenommen hatten, ließ sich, soweit es die Kreatininwerte zuließen, eine Niereninsuffizienz als Ursache für die verlängerte Eliminationsphase ausschließen. Einschränkend muß man allerdings anfügen, daß der renale Blutfluß bei Zirrhosekranken verringert sein kann, während die renalen Retentionswerte noch normal sind (122). Da Cefalexin fast vollständig über die Niere ausgeschieden wird und

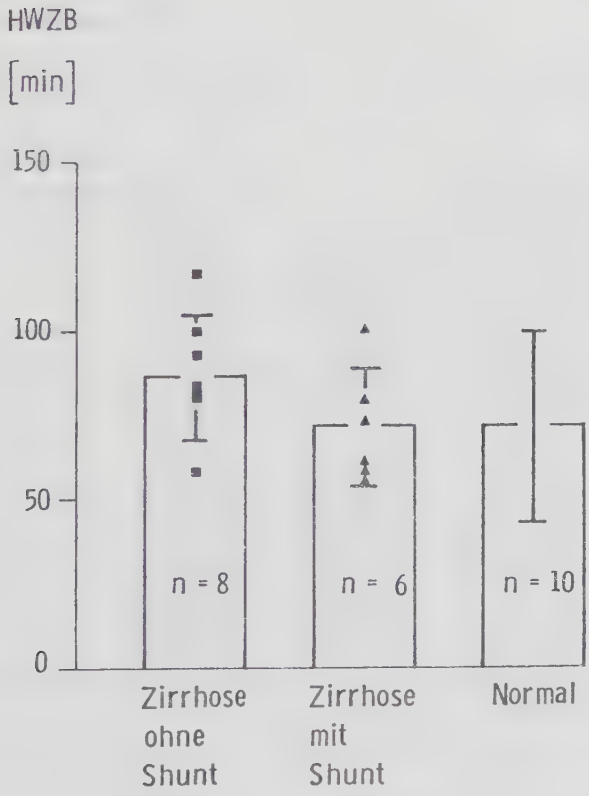


Abbildung 40 : Gegenüberstellung der Eliminationshalbwertzeiten (HWZB) von Patienten mit Leberzirrhose (mit/ohne Shunt) und gesunden Probanden (nach Schäfer) nach oraler Nüchterngabe von 1000 mg CEFALEXIN (232)

anscheinend auch nicht in der Leber metabolisiert wird (88, 197,231), wären - wie im Falle des Amoxicillins - indirekte Auswirkungen der Leberzirrhose wie ein vergrößertes Verteilungsvolumen, ein verringertes effektives Plasmavolumen mit stärkerer Gewebeeinlagerung von Cefalexin, verlängerte Ausscheidung oder veränderte Plasmaeiweißbindungen in Erwägung zu ziehen. Lewis und Jusko (151) konnten in einer Untersuchung über Ampicillin bei Zirrhosepatienten eine gesteigerte metabolische Clearance festellen. Sie folgerten daraus, daß die Gallenausscheidung oder die Metabolisierungskapazität von Ampicillin verstärkt ist. Ob dies auf Cefalexin anwendbar ist, muß dahin gestellt bleiben. Brogard und Mitarb. (32) fanden bei einer Patientin mit biliärer Zirrhose keine Ausscheidung von Cefalexin über die Galle. Normalerweise werden bis zu 5% Cefalexin über die Galle ausgeschieden. Die Gallespiegel liegen zum Teil erheblich höher als die Serumspiegel (112,202,223,231,260). Kunin und Finkelberg (145) diskutierten zur Erklärung ihrer Ergebnisse sogar eine mögliche Metabolisierung in der Leber. Nightingale und Mitarb. (194) berechneten eine extrarenale Clearance für Cefalexin um 28%. Da aber kein Metabolit feststellbar ist, kann man diesen Betrag nur schwer abschätzen.

Die Eliminationshalbwertzeiten (HWZB) aus vergleichbaren Arbeiten lagen in der Regel niedriger als bei Zirrhosekranken. Während die eigenen Ergebnisse im Durchschnitt bei 80,3 $\pm$ 18,3 Min. (86,6 Min. Z.o.S.; 71,9 Min. Z.m.S.) lagen, gaben Stahlmann 49,8 Min.(246), Gower und Dash 49,5 Min. (82) Nicholas und Mitarb. 66 Min. (192), Perkins und Mitarb. 43,4 Min. (209), O'Callaghan 44,5 Min. (197), Henning und Mitarb. 66 Min. (101) und Brogard und Mitarb. 62 Min. (32) für die HWZB an.

Kirby und de Maine (124) berichteten von einer biologischen Halbwertzeit $t_{1/2}$ von 37 Minuten. Berechnungen über die Fläche unter der Serumkurve (AUC) ließen sich in den vorliegenden Arbeiten nur spärlich finden.

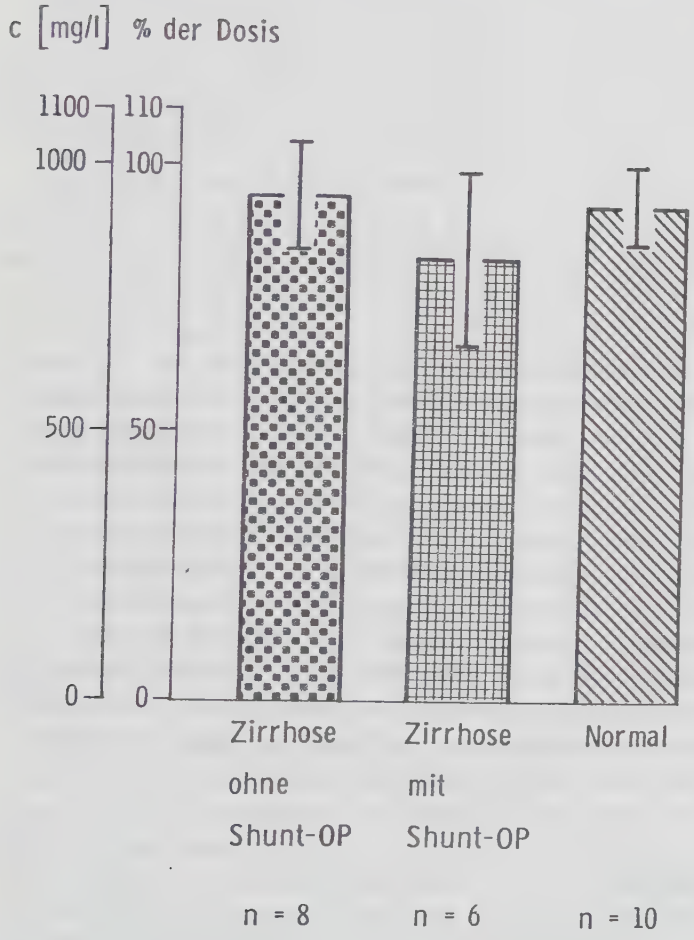


Abbildung 41 : Gegenüberstellung der Urinwiederfindungsraten von Patienten mit Leberzirrhose (N = 14) und gesunden Probanden (nach Schäfer) nach oraler Nüchterngabe von 1000 mg CEFALEXIN (232)

Stahlmann (246) ermittelte mit 81,0 h·mg/l nach oraler Nüchterngabe von 1000 mg eine etwas niedrigere AUC als in der eigenen Untersuchung. Finkelstein und Mitarb. (66) berechneten mit 51,3 h·mg/l ebenso kleinere Flächen wie Nightingale und Mitarb. (194) mit 52,7 h·mg/l oder O'Callaghan und Mitarb. (197) mit 74,0 h·mg/l nach oraler Gabe von 1000 mg Cefalexin.

Die Urinwiederfindungsrate von durchschnittlich 88,8% - s. Tab. 36, Seite 150 (94,1% Z.o.S.; 82,7% Z.m.S.) der verabreichten Dosis lag in dem üblicherweise in der Literatur angegebenen Bereich von 80 - 99% (29,32,66,82,86,88,97,101, 112,123,124,138,157,178,183,194).

Inwieweit die Leberzirrhose ausschlaggebend an der Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit und der größeren AUC für oral verabreichtes Cefalexin beteiligt war, mußte auf Grund der Ergebnisse dieser Arbeit offen bleiben. Erwägenswert ist aber neben den bereits genannten Variablen, ob sich die veränderte hepatozelluläre Funktion der Leber bei Leberzirrhose nicht auch bei Medikamenten wie Amoxicillin und Cefalexin, welche in erster Linie über die Niere ausgeschieden werden, bemerkbar machen kann. Welchen Einfluß portosystemische Shuntbildung über eine Leberminderdurchblutung auf die Extraktion von kaum über die Leber eliminierten Medikamenten - wie Cefalexin - ausübt, kann hier auch nicht befriedigend geklärt werden.

4.5.4. Cefotaxim

Cefotaxim unterscheidet sich durch sein Metabolisierungsverhalten grundsätzlich von den bereits besprochenen β-Lactam-Antibiotika Amoxicillin und Cefalexin. Wie alle anderen Cephalosporine mit einer 3-Acetoxymethyl-Gruppe (Cefalotin-Cefacetril, Cephapirin) wird auch Cefotaxim durch hepatische Esterasen desacetyliert. Dabei entstehen aktive Metaboliten.

Im Vergleich zu gesunden Probanden konnten bei Patienten mit

Leberzirrhose einige Unterschiede festgestellt werden. Die Untersuchungen bei Zirrhosepatienten ergaben, daß die Serumkonzentrationen zu Beginn der Distributionsphase höher lagen, der Abfall der Serumkonzentrationen in der Eliminationsphase verzögert war und dadurch der AUC-Wert höher lag als bei gesunden Probanden. Eine Veränderung des Verteilungsvolumens ($V_{dss}/V_{d\ Area}$), wie sie für Ampicillin beschrieben wurde, konnte nicht festgestellt werden (151).

Lode und Mitarb. (156) fanden 1 Std. nach Infusion von 2 g CTX bei gesunden Probanden 25,0 $\pm$ 5,2 mg/l Cefotaxim. Die eigenen Konzentrationen von Zirrhosepatienten lagen nach 1 Std. bei 54,1 mg/l. Mashimoto und Mitarb. (164) gaben nach 60 Min. mit 41,7 mg/l nach i.v. Bolusinjektion von 2,0 g CTX ebenso niedrigere Konzentrationen an wie mit 15,1 mg/l CTX 60 Min. nach Infusionsende von 2,0 g CTX über 2 Stunden. Die Konzentrationen direkt nach Infusions- oder Injektionsende ließen sich leider nicht miteinander vergleichen, da die eigenen Werte derart streuten, so daß eine Konzentrationsangabe nicht sinnvoll erschien. Esmieu und Mitarb. (62) haben 4 Std. nach Infusionsende von 2,0 g CTX 3,27 mg/l gemessen. Mashimoto und Mitarb. (164) bewegten sich mit 4,7 mg/l (2,0g CTX als Bolus) ebenfalls in diesem Bereich. Lode und Mitarb. (156) fanden nach 4 Std. nur 2,85 mg/l CTX im Serum. Hingegen waren die Konzentrationen bei den Patienten mit Leberzirrhose mit 17,6 mg/l in der 4-Stunden-Probe erheblich höher. 8 Std. nach Infusionsende von 2,0 g CTX ermittelten Lode und Mitarbeiter (156) mit 0,28 mg/l eine erheblich niedrigere Konzentration als die in dieser Untersuchung angemessenen 6,7 mg/l (s. Tab. 16). Andere Angaben zu diesem Zeitpunkt ließen sich nicht finden.

Die Halbwertzeiten HWZB ($t_{50\%\ \beta}$) von CTX werden in vergleichbaren Arbeiten bei gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion zwischen 48 und 96 Min. berechnet (12,18,62,65,71,83, 104,98,120,156,160,161,164,188,207,217,218,279,281,287).

Diese Ergebnisse wurden entweder durch den Bioassay oder durch die HPLC-Methode ermittelt. Bergan und Solberg (19)

wiesen auf die gute Korrelation zwischen Bioassay und HPLC hin. Allerdings kann man mit dem Bioassay keine Differenzierung zwischen CTX und anderen aktiven Metaboliten vornehmen. Reeves und White (217) rieten daher zu einer vorsichtigen Beurteilung des Bioassays, falls gegen DACM empfindliche Erreger verwendet wurden. Dies könnte zu einer Überschätzung der CTX-Konzentration von bis zu 50% führen. Die Bestimmung mit der HPLC-Methode vermeidet diese Fehlerquelle.

Dieser oben genannte Bereich ist eindeutig kürzer als eine HWZB von 144,8 Min. (Bereich 69,3 - 433,2 Min.), die bei den Patienten mit Zirrhose berechnet wurde. Hierzu merkten Lüthy und Mitarb. (160) allerdings kritisch an, daß der Anstieg der HWZB von der Zeitspanne während der Eliminationsphase abhängt, die in den Computer zur Berechnung der HWZB eingegeben wurde. Für eine Beobachtungsdauer von 6 Std. lag die HWZB bei 1 Std. hingegen für einen Zeitraum von 10 Std. gar bei 3 Std.

Die AUC-Werte zeigten ein ähnliches Ergebnis wie die HWZB: Die AUC lag für den Zeitraum von 24 Stunden bei den Zirrhosepatienten um 276,4 h·mg/l (Bereich: 112,4 - 571,7 h·mg/l). Von Lode und Mitarb. (156) wurde die AUC nach 2,0 g CTX mit 130,8 h·mg/l und von Ho und Mitarb. (104) mit 134,1 h·mg/l angeben. Andere Autoren weisen auf die dosisabhängige Größe der Fläche unter der Kurve hin (12,30,65,71,279).

Auffällig erscheint, daß der Wert der totalen Clearance (Cl_{tot}) vom CTX um ca. 30 - 40% auf durchschnittlich 164,3 ml/min. bei allerdings weitem Schwankungsbereich der Einzelclearance-Bestimmungen von 58,3 - 296,6 ml/min. gegenüber einer totalen Clearance bei gesunden Probanden von etwa 248 ml/min./1,73m² (30) reduziert war. Bax und Mitarb. berechneten eine Plasmaclearance (Bioassay) von 273 $\pm$ 52 ml/min. nach 1 g CTX i.v. (12). Ähnliche Angaben machten Esmieu und Mitarb. (Bioassay) mit 241 ml/min. nach 1 g CTX i.v. (62), Fillastre und Mitarb. (Bioassay) mit 280 ml/min./1,73m² nach 15 mg/kg CTX i.v. (65), Lüthy und Mitarb. (HPLC) mit 232ml/min./1,73 m² nach 1 g CTX und 214 ml/min./1,73 m² nach 2 g CTX i.v. (161), Wise und Mitarb. (Bioassay) mit

208 ml/min. nach 1 g CTX i.v. (279) sowie Ho und Mitarb. (Bioassay) mit 215,1 ml/min./1,73 m² nach 2 g CTX i.v. (104).

Die totale Clearance von DACM wurde von Reeves und Mitarb. (217) mit 729 - 977 ml/min. wesentlich höher angegeben als diejenige von CTX. In der vorliegenden Untersuchung konnte nur ein erheblich niedrigerer Bereich bei einem Medianwert von 372,8 ml/min. (s. Tab. 31) ermittelt werden. Dies läßt vermuten, daß die Desacetylierung von CTX im Körper auf Grund der Leberzirrhose zum Teil stark vermindert abläuft.

Die Heterogenität des Krankheitsgrades in dem untersuchten Kollektiv von Zirrhosepatienten wird auch bei der Analyse der renalen Clearance-Daten (Cl_{ren}) offensichtlich.

Es wurden Werte zwischen 24,1 - 169,3 ml/min. ($\bar{X}$ = 90,0 ml/min.) nach Gabe von 2,0 g CTX bei den Zirrhosepatienten bestimmt. In der Literatur lagen die Angaben zur Cl_{ren} bei 104 - 170 ml/min. (65,71,104,161,188,282). Im einzelnen wurde bei sechs der insgesamt neun Patienten eine bis zu 30% erniedrigte Cl_{ren} nachgewiesen (24,1 - 110,4 ml/min.), die übrigen drei Patienten lagen im "Normalbereich". Eine Korrelation zwischen erhöhtem Serumkreatinin und erniedrigter Cl_{ren} deutete sich lediglich bei einem Patienten (C.F.) an, der als einziger ein leicht erhöhtes Serumkreatinin aufwies (s. Tab. 30).

Auch die Reduzierung der Cl_{ren} von DACM (X = 60,7 ml/min.) wurde im Vergleich zu Ings (s. in Ref. 217) deutlich, der eine renale Clearance von 222 - 245 ml/min. für den Desacetylmetaboliten berechnete. Die extrarenale (= metabolische oder hepatische) Clearance (Cl_{met}) von CTX wurde mit 57,9 ml/min. bei den Patienten mit Zirrhose um etwa 40% niedriger kalkuliert als ein entsprechender Wert von Brogard und Comte (110 ml/min.) mitgeteilt wurde (30).

Zusammengefaßt sagen die eigenen Ergebnisse aus, daß die Cl_{tot} bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose um ca. 30 - 40% reduziert ist, wobei die Cl_{ren} um 25 - 30% und Cl_{met} um ca. 40% herabgesetzt ist. Diese Verringerung

der Cl_{met} steht in Gegensatz zu der Untersuchung von Lewis und Jusko (151), die nach Ampicillin-Infusion bei Zirrhosepatienten eine Steigerung der metabolischen Clearance beobachten konnten. Für Ampicillin spielt aber die hepatische Biotransformation im Vergleich zu Cefotaxim nur eine untergeordnete Rolle.

Üblicherweise wird CTX bis zu 30 - 50% in DACM desacetyliert (39). Die drückt sich in einem initialen Anstieg der DACM-Serumkonzentrationen und höheren DACM-Serumkonzentrationen als CTX 6 - 8 Std. nach Infusionsende aus (12,169,217,281). Dieser Serumkonzentrationsverlauf konnte bei den Zirrhosepatienten nicht bestätigt werden. Die DACM-Konzentrationen blieben ohne initialen Anstieg während der gesamten Untersuchungsperiode erheblich unter den CTX-Konzentrationen (s. Abbildung 23). Die biologische Halbwertzeit von DACM war in der vorliegenden Studie bei Patienten mit Zirrhose verlängert. Eine genaue Berechnung der HWZB ($t_{50\%\ \beta}$) von DACM war allerdings wegen der zu kurzen Meßperiode der Serumkonzentrationen nicht möglich (ca. 10 Std.). Die Serumhalbwertzeiten von DACM sind in der Regel länger als von CTX (281). Lüthy und Mitarb. (160) fanden bei gesunden Probanden eine HWZB von 1,4 Std. Reeves und Mitarb. (217) berechneten eine HWZB von 2,4 Std. für DACM.

Untersuchungen von Moreau und Mitarb. (173), Wright und Wise (287), Wise und Mitarb. (282) sowie Kees und Mitarb. (120) bei leberkranken Patienten scheinen die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen.

Moreau und Mitarb. (173) fanden eine Verdoppelung der HWZ von CTX bei 5 Patienten mit alkoholischer Zirrhose. Wise und Wright (282,287) faßten aus ihren Untersuchungen zusammen, daß sich der Betrag an gebildeten DACM in Korrelation mit der Schwere des Leberschadens verringere. Wise untersuchte die CTX-Kinetik bei Patienten mit toxischer Lebernekrose durch Paracetamol-Überdosierung. Kees und

Mitarb. (120) brachten in ihrer Untersuchung die niedrigen DACM-Konzentrationen bei einem Patienten mit dessen Lebererkrankung in Zusammenhang. Ganz im Gegensatz hierzu wiesen Mühlberg und Platt (177) darauf hin, daß die Plasmaspitzenkonzentrationen von DACM mit dem Grad der Leberfunktionsstörung (gemessen an der Cholinesterase) zunehmen.

Die Urinwiederfindungsraten über den gesamten Sammelzeitraum von 24 Stunden waren mit durchschnittlich 62,9% CTX, 19,5% DACM und 3,4% UP 1 + 2 gut mit den übrigen Literaturangaben zu vergleichen (12,19,39,160,161,217,285). Die Gesamturinausscheidung von 85,8% der verabreichten Dosis in dieser Untersuchung entsprach der von Brogard und Comte (30) aus verschiedenen Arbeiten zusammengefaßten Urinrecovery von 90% der infundierten Dosis (CTX, DACM und UP 1 + 2).

Erklärungsansätze für die veränderte CTX/DACM-Kinetik bei Patienten mit Leberzirrhose gestalten sich ähnlich schwierig und komplex wie bei den zwei oben diskutierten β-Lactam-Antibiotika.

Trotz der erheblich eingeschränkten Leberfunktion schien das Verteilungsvolumen V_{dss} von CTX mit 25,9 l/100 kg in dem sonst angegebenen Bereich zu liegen. Die Arbeiten von Esmieu und Mitarb. (62), Fillastre und Mitarb. (65), Fu und Mitarb. (71), Neu und Mitarb. (188), Wright und Mitarb. (287) sowie Lode und Mitarb. (156) gaben Werte zwischen 21 und 27,3 l/1,73m² an. Auch das $V_{d\ Area}$ von 34,6 l/100 kg entsprach Daten von Fillastre und Mitarb. (65), die 34,2 l/1,73 m² berechneten oder Fu und Mitarb. (71), die ein $V_{d\ Area}$ je nach Dosis zwischen 31 - 37 l/1,73 m² kalkulierten. Koch-Weser (85) schlägt vor, die Berechnung der Verteilungsvolumina bestimmter Substanzen bei einmaliger intravenöser Gabe eher nach der "area"-Methode vorzunehmen als nach der "steady state"-Methode, die von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion über einen längeren Zeitraum ausgeht.

Damit scheint die Zirrhose zumindest rechnerisch keinen Einfluß auf das Verteilungsvolumen von CTX auszuüben.

Die herabgesetzte Cl_{ren} läßt auf eine veränderte renale Ausscheidung von CTX und DACM schließen. Zu denken wäre an einen renal und/oder intrarenal erniedrigten Plasmafluß, wie er bei Leberzirrhose beschrieben wurde (122). Die Serumkreatininkonzentrationen lagen bis auf einen Patienten im Normbereich, so daß diese Veränderungen schwierig zu beurteilen sind. Bei niereninsuffizienten Patienten sind längere Halbwertzeiten und eine stärkere CTX-Retention beschrieben worden (18,30,65,79,83,282). Allerdings wiesen diese Patienten eine zum Teil erhebliche Reduzierung der Kreatinin-Clearance auf. Wise und Mitarb. (281) wiesen darauf hin, daß eine verringerte DACM-Bildung keinen Einfluß auf die Gesamtausscheidung von CTX haben muß.

Verhältnismäßig am stärksten scheint die extrarenale Clearance von CTX und DACM reduziert zu sein. Da sich die Patienten in einem akuten Krankheitsstadium mit u.a. pathologisch-erhöhten Bilirubinwerten befanden, kann man unter Umständen davon ausgehen, daß die Aktivität des Monooxygenasesystems der Leber herabgesetzt war. Eine Cholestase führt bekanntlich zum Rückstau von Gallensäuren, die normalerweise zu den physiologischen Substraten des mikrosomalen Enzymsystems der Leber gehören. Durch Bindung der Gallensäuren an Cytochrom P-450 wird der Abbau von Pharmaka kompetitiv gehemmt (87,205). Über eine derartige kompetitive Hemmung wären die verzögerte Metabolisierung von CTX zu DACM und die höheren Serumspiegel von CTX in der Distributionsphase erklärbar.

Durch welchen Parameter die verlängerte HWZB und die vergrößerte Fläche unter der Serumkurve (AUC) von CTX/DACM bei Leberzirrhose entscheidend verursacht wurden, muß allerdings auch hier offen bleiben. Aus den bestimmten Daten läßt sich aber zumindest ableiten, daß die CTX/DACM-Eliminationsraten bei Patienten mit kompletter dekompensierter Leberzirrhose

beträchtlich reduziert sein können, sei es durch veränderte hepatische Metabolisierung oder zirrhosebedingte Veränderung der renalen Ausscheidung.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit Leberzirrhose neigen vermehrt zu Infektionen. Es ist ungeklärt, wie weit bei diesen Patienten Veränderungen der Bioverfügbarkeit oraler Antibiotika auftreten und eine notwendige antibakterielle Therapie beeinflussen können. In der vorliegenden Arbeit wurden daher die Pharmakokinetiken von drei β-Laktam-Antibiotika (Amoxicillin, Cefalexin und Cefotaxim) nach unterschiedlicher Applikation (oral, i.v.) bei Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Die Resultate der oral verabreichten Präparate Amoxicillin und Cefalexin wurden mit Ergebnissen von jungen gesunden Probanden verglichen, die unter den gleichen Bedingungen in demselben Labor erarbeitet wurden (232,283).

Nach oraler Nüchterngabe von 500 mg Amoxicillin an 13 Patienten (8 Pat. ohne Shunt-Operation, 5 Pat. mit Shunt-Operation) und 1000 mg Cefalexin an 14 Patienten (8 Pat. ohne Shunt-Operation, 6 Pat. mit Shunt-Operation) wurden die Serumkonzentrationen über acht Stunden und die Urinkonzentrationen über 24 Stunden mit dem Bioassay bestimmt. Pharmakokinetische Berechnungen wurden nach dem offenen 2-Kompartiment-Modell vorgenommen.

Die Serummaximalkonzentrationen lagen für Amoxicillin bei 8,3 mg/l nach 93,8 Min. (Z.o.S.) und 8,7 mg/l nach 124 Min. (Z.m.S.), für Cefalexin bei 41,8 mg/l nach 49 Min. (Z.o.S.) und 37,9 mg/l nach 56,3 Min. (Z.m.S.), auf ein Vergleichsgewicht von 70 kg berechnet. Gegenüber gesunden Probanden wiesen die Zirrhosepatienten höhere Maximalkonzentrationen auf. Die Serumeliminationshalbwertzeiten (HWZB) waren für Amoxicillin mit 86 Min. (Z.o.S.) bzw. 84,5 (Z.m.S.) und für Cefalexin mit 86,6 Min. (Z.o.S.) bzw. 71,9 Min. (Z.m.S.) etwas verlängert. Die Fläche unter der Serumkonzentrationskurve (AUC) als entscheidender Parameter der Bioverfügbarkeit erwies sich mit 26,9 h·mg/l (Z.o.S.) bzw. 34,2 h·mg/l (Z.m.S.)

für Amoxicillin und 87,4 h·mg/l (Z.o.S.) bzw. 90,9 h·mg/l (Z.m.S.) für Cefalexin als signifikant erhöht. Die Urinrecovery lag mit 48,5% bzw. 53,4% (Amoxicillin) und 94,1% bzw. 82,7% (Cefalexin) in dem üblicherweise in der Literatur angegebenen Bereich. Der Vergleich der beiden Patientengruppen (Patienten mit und ohne portokavaler Shunt-Operation) gegeneinander erbrachte nur tendenzielle, keine signifikanten Unterschiede.

Die Kinetiken des i.v. verabreichten Cefotaxim (CTX) sowie des Hauptmetaboliten Desacetyl-Cefotaxim (DACM) wurden mit der HPLC-Methode bestimmt. Bei den Patienten mit Leberzirrhose konnten nach intravenöser Kurinfusion (10 Min.) von 2,0 g CTX im Vergleich zu gesunden Probanden (Literatur) höhere Konzentrationen in der Distributionsphase festgestellt werden. Der Abfall der Serumkonzentrationen von CTX war im Vergleich zu der Literatur verzögert. Die HWZB wurde für CTX mit 144,8 $\pm$ 61,6 Min. (Median 157,5 Min.) und für DACM mit ca. 10 Std. (Median) berechnet. Die AUC war somit vergrößert: 276,4 $\pm$ 160,1 h·mg/l für CTX und 89,4 h·mg/l (Median) für DACM. Die Serumkonzentrationen von DACM lagen in keiner Phase der Untersuchung höher als diejenigen von CTX und zeigen mit einigen Schwankungen insgesamt eine Konzentrationsabnahme. Die Urinrecovery von 62,9% (CTX) und 19,5% (DACM) und 3,4% (UP 1 + 2) entsprach bisherigen Literaturangaben. Die totale Clearance von CTX war auf 164,3 $\pm$ 92,6 ml/min. herabgesetzt mit geringer Verminderung der renalen Clearance und stärkerer Reduzierung der metabolischen (= extrarenalen) Clearance.

Als Erklärung für diese Ergebnisse der untersuchten β-Laktam-Antibiotika müssen leberzirrhosebedingte Ursachen in Betracht gezogen werden:

1) ein vergrößertes Verteilungsvolumen,

2) Höheres Alter der Patienten ($\bar{X}$ = 54 J.),

3) verringerte Plasmaclearance,

4) veränderte renale Ausscheidung bei Zirrhose (bes. DACM),

5) veränderte Eiweißbindung,

6) Cholestase und/oder

7) Einfluß der veränderten Leberfunktionen z.B. in Form eines herabgesetzten first-pass-Effektes (bes. Amoxicillin).

Bei den bisher üblichen Dosierungen ergeben sich für Amoxicillin, Cefalexin und Cefotaxim jedoch keine schwerwiegenden therapeutischen Konsequenzen. Unter Umständen ist mit einer Akkumulation von DACM bei Patienten mit Leberzirrhose bei multipler Gabe zu rechnen.

LITERATURVERZEICHNIS

1) ABRAHAM E.P., NEWTON G.G.F., The structure of cephalosporin C, Biochemical Journal, 79, 337-393 (1961)

2) ACOCELLA G., Clinical pharmacokinetics of rifampicin, Clinical Pharmacokinetics, 3, 108-127 (1978)

3) ACRED P., HUNTER P.A., MIZEN L., ROLINSON G.N. -Amino-p-hydroxybenzylpenicillin, a new broad-spectrum semisynthetic penicillin: in vivo evaluation, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1970, 416-422 (1971)

4) ADAM D., de VISSER I., KOEPPE P., Pharmacokinetics of Amoxicillin and Clavulanic acid administered alone and in combination, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 22 (3), 353-357, (1982)

5) ALVIN J., Mc HORSE T.S., HOYUMPA A., BUSH M.T., SCHENKER S., The effect of liver disease in man on the disposition of phenobarbital, Journal of Pharmacology and experimental therapeutics, 192, 224-235 (1975)

6) ARANCIBIA A., GUTTMANN J., GONZALES G., GONZALES L., Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects, Antimicrobial Agents and Chemotherapie, 17, 199-202 (1980)

7) AUSTERHOFF A., KINDLER K., KNOP P., KNOP P., Lebertoxizität einer Rifampicin-Kombinationstherapie DMW 99, 1882 (1974)

8) AVANT G.R., SCHENKER S., ALFORD R.H., The effect of cirrhosis on the disposition and elimination of clindamycin; American Journal of Digestive Diseases, 20, 223-230 (1975)

9) AZZOLINI F., GAZZANIGA A., LODOLA E., NATANGELO R., Elimination of chloramphenicol and thiamphenicol in subjects with cirrhosis of the liver, International Journal of Clinical Pharmacology, 6, 130-134 (1972)

10) BARZA M., WEINSTEIN L., Pharmacokinetics of the Penicillins in Man, Clinical Pharmacokinetics, 1, 297-308 (1976)

11) BATCHELOR F.R., DOYLE F.P., NAYLER J.W.C., ROLINSON G.N., Synthesis of penicillin, 6-amino-penicillanic acid in penicillin fermentations, Nature, 183, 257-258 (1959)

12) BAX R., WHITE L., REEVES D., INGS R., BYWATER M., HOLT H. Pharmacokinetics of cefotaxime and its desacetyl metabolite, Proc.II International Conference of Chemotherapy and 19th ICAAC I: 155-57 (American Society for Microbiology, 1980)

13) BECK K., Leberzirrhose, in: Innere Medizin in Praxis und Klinik Hrsg.: Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W., 15.238-254, 2.Auflage Thieme-Verlag (1977)

14) BELAIEFF J., COCHET B., ALLAZ A.F., RUDHARD M., BALANT L., FABRE J., Etude pharmacocinétique d'une céphalosporine, la céfopérazone, dans l'insuffisance hépatique, Schweizerische medizinische Wochenschrift, 111, 502-508 (1981)

15) BENET L.Z., Effect of route of administration and distribution on drug action, Journal of Pharmacokinetics and Biopharmacy, 6, 559-585 (1978)

16) BENNETT, J.V., BRODIE J.L., BENNER E.J., KIRBY W.M.M., Simplified acurate method for antibiotic assay of clinical specimens, Applied Microbiology, 14, 170 (1966)

17) BERGAN T., Characteristics of the different penicillins: Amoxicillin, in: Antibiotics and Chemotherpy, Vol.25, 50-57, Karger-Verlag (1978)

18) BERGAN T., LARSEN E.W., BRODWALL E.K., Pharmacokinetics of a new cephalosporin, Cefotaxime (HR 756) in patients with different renal functions, Chemotherapy, 28, 85-104 (1982)

19) BERGAN T., SOLBERG R., Assay of cefotaxime by HIGH-PRESSURE-LIQUID Chromatography, Chemotherapy, 27, 155-165 (1981)

20) BIRCHER J., Hepatic drug disposition in liver disease: consequences for dosage adjustments, in: Clinical Hepatology, Hrsg.: G. Csomos, H. Thaler, Springer-Verlag

21) BLACK M., Liver disease and drug therapy; in "Symposium on Individualisation of drug therapy", Medical Clinics of North America, 58, 1051-1057 (1974)

22) BLANCHARD J., SAWCHUK J., Drug availability: An Overview, in: Principles and Perspectives in Drug Bioavailability, 1-19, Karger-Verlag (1979)

23) BLASCHKE T.F., Protein binding and kinetics of drugs in liver disease, Clinical Pharmacokinetics, 2, 32-44 (1977)

24) BLASCHKE T.F., RUBIN P.C., Hepatic first-pass metabolism in liver disease, Clinical Pharmacokinetics, 4, 423-432 (1979)

25) BODEY G.P., NANCE J., Amoxicillin: in vitro and pharmacological studies, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1 (4),358-62(1972)

26) BORNER K., LODE H., Determination of Cefotaxime and DACM in serum and urine by High Performance Liquid Chromatography, J. clin. Chem. clin. Biochem., 18 (10), 1980

27) BOSCIA J.A., KORZENIOSKI O.M., SNEPAR R., KOBASA W.D., LEVISON M., KAYE D., Cefoperazone Pharmacokinetics in normal subjects and patients with cirrhosis, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 23 (3), 385-389 (1983)

28) BRANCH, R.A., HERBERT C.M., READ A.E., Determinants of serum antipyrine half-lives in patients with liver disease, Gut, 14, 569 (1973)

29) BRAUN P., TILLOTSON J.R., WILCOX C., FINLAND M., Cephalexin and Cephaloglycin Activity in vitro and absorption and urinary excretion of single oral doses in normal young adults, Applied Microbiology, 16 (11), 1684 (1968) II

30) BROGARD J.M., COMTE F., Pharmacokinetics of the new cephalosporins: Cefotaxime, in: Antibiotics and Chemotherapy, 166-177, Pharmacokinetics II, Vol, 31, Karger-Verlag 1982

31) BROGARD J.M., COMTE F., PINGET M., Pharmacokinetics of cephalosporin antibiotics: Cefalexin, in: Antibiotics and Chemotherapy, 123-162, Vol. 25, Karger-Verlag 1978

32) BROGARD J.M., PINGET M., DORNER M., LAVILLAUREIX J., Determination of cephalexin pharmacokinetics and dosage adjustments in relation to renal function, Journal of Clinical Pharmacology, 15, 666-673 (1975)

33) BROGDEN, R.N., SPEIGHT T.M., AVERY G.S., Amoxicillin: A review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use, Drugs, 9, 88-140 (1975)

34) BROTZU G., Studies on new Mycete, Lavori dell'Instituto di Igiene di Cagliari, 1,(1948)

35) BRUSCH J.L., BERGERON M.L., BARZA M., WEINSTEIN L., An in vitro and pharmacological comparison of amoxicillin and ampicillin, American Journal of the Medical Sciences, 267, 41 (1974)

36) BUCOURT R., BORMANN D., HEYMES R., PERRONNET M., Chemistry of cefotaxime, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 6 (Suppl.A), 63-67 (1980)

37) CHABBERT Y.A., LUTZ A.J., HR 756, the syn-isomer of a new methoxy-imino cephalosporin with unusual antibacterial activity, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 14, 749-754 (1978)

38) CHALAS J., LABAYLE D., MACARRIO J., BARRAUD D., LINDENBAUM A., BUFFET C., CHAPUT J.C., Metabolisme et cinétique de l'élimination de l'Ampicilline dans la cirrhose. Conséquences thérapeutiques, Semaine hopitaux, 56 (9-10), 464-469 (1980)

39) CHAMBERLAIN J., COOMBES J.D., DELL D., FROMSON J.M., INGS R.J., MCDONALD C.M., MCEWEN J., Metabolism of cefotaxim in animals and man, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 6 (Suppl.A), 69-78 (1980)

40) CHELVAN P., Pharmacokinetics of parenteral amoxycillin, biliary excretion and effect on renal failure, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 5 (2), 232-233 (1979)

41) CLARK H.,TURCK M., In vitro and in vivo evaluation of Cefalexin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1968, 296-301 (1969)

42) COCHET B.,BELAIEFF J.,ALLAZ A.F.,RUDHARD M.,BALANT L.,FABRE J., Serum levels and urinary excretion of cefoperazone in patients with hepatic insufficiency, Infection, 9 (Suppl.1),37-39 (1981)

43) COLE M.,KENIG M.D.,HEWITT V.A., Metabolism of penicillins to penicilloic acids and 6-amino penicillanic acid in man and its significance in assessing penicillin absorption, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 3 (4), 463-468 (1973)

44) COMBES B., Tetracycline in man, in: Drugs and the Liver - Arzneimittel und Leber, 263-269; Hrsg.: Gerok W.,Sickinger K., Schattauer-Verlag 1975

45) COOMBES J.D., Metabolism of cefotaxime in animals and humans, Reviews of Infectious diseases, 4 (Suppl.), 325-332 (1982)

46) CREUTZFELD W., BECK K., Erhebungen über Ätiologie, Pathogenese, Therapieerfolge und Überlebenszeit an einem unausgewählten Krankengut von 560 Patienten mit Leberzirrhose,DMW,91,682 (1966)

47) CROYDON E.A.P., SUTHERLAND R., α-Amino-p-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semi-synthetic penicillin: absorption and excretion in man, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1970, 427-430

48) DALHOFF A., Fünfzig Jahre Penicilline, Infection, 7, 294-302/1979

49) DALHOFF A., KOEPPE P., v.KOBYLETZKI D., Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Amoxicillin nach i.v., i.m. und oraler Applikation, Arzneimittelforschung, 31/II (7), 1148-57 (1981)

50) DAVIES J.A., Absorption of penicillin, ampicillin and cephalexin in disorders affecting the gastrointestinal tract, Presented at the American Pharmaceutical Association Symposium on Pharmacokinetics in disease, Houston/Texas, April 1972

51) DAYER P., BALANT L., Insuffisance hépatique et pharmacocinétique, Médecine et Hygiène, 38, 990-1001 (1980)

52) DELL D., CHAMBERLAIN J., COPPIN F.,Determination of Cefotaxime and Desacetylcefotaxime in plasma and urine by high-performance-liquid chromatography, Journal of Chromatography,226,431-40/1981

53) DKM - Deutscher Krankenhaus- und Medikamentenmarkt, Chemotherapeutika (1978)

54) DÖLLE, W., Suchlisten für potentiell leberschädigende Medikamente, in: Demling L., Klinische Gastroenterologie Bd.II, 646-649, Thieme-Verlag 1973

55) DOST F.H., Grundlagen der Pharmakokinetik (II.A.), Thieme 1968

56) DREWS G., Mikrobiologisches Praktikum (III.A.), 140-142, Springer-Verlag 1976

57) DREWS, J., Grundlagen der Chemotherapie, Springer-Verlag 1979

58) DUVAL J., SOUSSY C.J., Activité antibactérienne et pharmacocinétique de l'amoxicilline. Comparaison avec l'ampicilline, Médecine et Maladies Infectieuses, 3, 525-531 (1973)

59) ENGELHARDT H., Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie, (II.A.), Springer-Verlag 1977

60) EPSTEIN M., SCHNEIDER N., BEFELER B., Relationship of systemic and intrarenal hemodynamics in cirrhosis, Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 89(6), 1175-1186 (1977)

61) ESHELMAN F.N., SPYKER D.A., Pharmacokinetics of Amoxicillin and Ampicillin. Crossover Study of the Effect of Food, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 14(4), 539-543 (1978)

62) ESMIEU F., GUIBERT J., ROSENKILDE H.C., LE GO A., Pharmacokinetics of cefotaxime in normal human volunteers, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 6 (Suppl.A), 83-92 1980

63) FICK A., Annalen der Physik 170 (Poggendorf's 94), 59 (1855)

64) FIEGEL P., HÖFFLER D., KÖHLER H., WERNER H.J., Amoxicillin: Pharmakokinetik und Erfahrungen bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen, Chemotherapy, 18, 57-68 (1973)

65) FILLASTRE J.P., LEROY A., HUMBERT G., GODIN M., Pharmacokinetics of cefotaxim in subjects with normal and impaired renal function, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 6 (Supp.A), 103-111 (1980)

66) FINKELSTEIN E., QUINTILIANI R., LEE R., BRACCI A., NIGHTINGALE C.H., Pharmacokinetics of oral cephalosporins: cephradine and cephalexin, Journal of pharmaceutical sciences, 67, 1447-50 (1978)

67) FINLAND M., MCGOWAN J.E., GARNER C., WILCOX C., Amoxicillin: In vitro susceptibility of "Blood Culture Strains" of gram-negative bacilli and comparisons with Penicillin G, Ampicillin and Carbenicillin, Journal of Infectious Diseases,129,132-8/1974

68) FLEMING A., On the antibacterial action of cultures of a Penicillum with special reference to their use in the isolation of B.influenzae, British Journal of experimental Pathology, 10, 226-236 (1929)

69) FLOREY H.W., The use of micro-organisms for therapeutic purposes, Yale Journal of Biology and Medicine, 19, 101-118 (1946)

70) FOORD R.D., O'CALLAGHAN C.H., MUGGLETON P.W., CURRIE J.P., Cephalexin-bacteriology,pharmacology and toxicology; Proceedings of a Symposium on the Clinical Evaluation of Cephalexin, Roy. Soc. Med. London, 3-6, 2.-3.6.1969

71) FU K.P., ASWAPOKEE P., HO I., MATTHIJSSEN C., NEU H.C., Pharmacokinetics of cefotaxime, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 16, 592-597 (1979)

72) GALAMBOS J.T., Cirrhosis, Vol.17 in the series: Major problems in internal medicine (376 S.), Saunders Co. 1979

73) GEDDES A.M., WILLIAMS J.D., KOSMIDIS J., GOODALL J.A.D., ANDREWS J., Clinical pharmacological studies with a new semi-synthetic penicillin, α-amino-p-hydroxy-benzyl-penicillin, Advances of antimicrobiological and antineoplastic chemotherapy, Verlag Urban & Schwarzenberg, 981-983 (1972)

74) GENERAL PRACTIONER CLINICAL TRIALS, Efficacy of cephalexin in common infections in general practice, Practioner, 205,815/1970

75) GEORGE C.F., Drug kinetics and hepatic blood flow, Clinical Pharmacokinetics, 4, 433-448 (1979)

76) GEROK W., SICKINGER K. (Hrsg.), Drugs and the liver - Arznei-mittel und Leber, III. Internat. Symposium 1973 (Freiburg), Schattauer-Verlag 1975

77) GIBALDI M., BOYES R.N., FELDMANN S., Influence of first-pass effect on availability of drugs on oral administration, Journal of Pharmaceutical Sciences, 60, 1338-1340 (1971)

78) GLADTKE E., von HATTINGBERG H.M., Pharmakokinetik (II.A.), Springer-Verlag 1977

79) GLÖCKNER W.M., KINDLER J., HÖFFLER U., PETERS G., SIEBERTH H.G., Pharmakokinetik von Cefotaxim bei Patienten mit dialysepflich-tiger Niereninsuffizienz, Infection, 8 (Suppl.4), 480-83 (1980)

80) GOODMAN L.S., GILMAN A., The Pharmacological Basis of Thera-peutics, 6.Ed., Macmilan Publ. Co. 1980

81) GORDON R.C., REGAMEY C., KIRBY W.M., Comparative clinical pharmacology of amoxicillin and ampicillin administered orally, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1(6), 504-507 (1972)

82) GOWER P.E., DASH C.H., Cephalexin: Human studies of absorption and excretion of a new cephalosporin antibiotic, British Journal of Pharmacology, 37, 738-747 (1969)

83) GRABE M., ANDERSSON K.E., FORSGEN A., HELLSTEN S., Concentrations of Cefotaxime in serum,urine and tissues of urological patients, Infection 9 (3), 154-158 (1981)

84) GRANINGER W., Pharmakokinetik und Metabolismus der Cephalosporine, Wiener klinische Wochenschrift, 95 (16/Suppl.), 11-15 (1983)

85) GREENBLATT D., KOCH-WESER J., Clinical Pharmacokinetics Part I+II, New England Journal of Medicine, 293, 702-5, 964-70 (1975)

86) GREENE D.S., FLANAGAN D.E., QUINTILIANI R., NIGHTINGALE C.H., Pharmacokinetics of cephalexin: an evaluation of one - and two compartment model pharmacokinetics, Journal of Clinical Pharmacology, 16, 257-264 (1976)

87) GREIM H., CZYGAN P., TRÜLZSCH D., HUTTERER F., SCHAFFNER F., POPPER H., Biotransformation von Gallensäuren in der cholestatischen Leber, in: Toxische Leberschäden; Hrsg.: Wannagat L., Thieme-Verlag 1976

88) GIFFITH R.S., BLACK H.R., Cephalexin, Medical Clinics of North America, 54, 1229-1244 (1970)

89) GROSZMANN R., KOTELANSKI B., COHN J.N., KHATI I.M., Quantitation of portasystemic shunting from the splenic and mesenteric beds in alcoholic liver disease, American Journal of Medicine, 53, 715-722 (1972)

90) GUGLER R., EICHELBAUM M., Dosisanpassung von Medikamenten bei chronischen Lebererkrankungen, Leber Magen Darm,11(2),81-87/1981

91) GUGLER R., LAIN P., AZARNOFF D.L., Effect of portocaval shunt on the disposition of drugs with and without first-pass-effect, Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics, 195 (3), 416-423 (1975)

92) GUTTMANN D., Cephalexin in chronic and recurrent urinary tract infections, Postgraduate Medical Journal, 46 (Suppl.), 75-78/1970

93) HAMILTON-MILLER J.M.T., BRUMFITT W., REYNOLDS A.V., Cefotaxime (HR 756) a new cephalosporin with exceptional broad spectrum activity in vivo, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 4, 437-444 (1978)

94) HANDSFIELD H.H., CLARK H., WALLACE J.F., HOLMES K.K., TURCK M., Amoxicillin, a new penicillin antibiotic, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 3 (2), 262-265 (1973)

95) HARDNING J.W., LEES L.D., Trial of a new broad-spectrum penicillin (Amoxicillin) in general preactice, Practitioner, 209, 363 (1972)

96) HARGRAVES M.M., MILLS S.D., HECK F.J., Aplastic anemia associated with administration of Chloramphenicol, JAMA, 149, 1293 (1952)

97) HARTSTEIN A.L., PATRICK K.E., JONES S.R., MILLER M.J., BRYANT R. Comparison of pharmacological and antimicrobial properties of cefadroxil and cephalexin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 12, 93-97 (1977)

98) HARVENGT C., WAUTERS G., MEUNIER H., Cefotaxim kinetics after multiple-dose intramuscular study in healthy volunteers, Chemotherapy, 27, 173-178 (1981)

99) HELD H., Verordnung von Arzneimitteln bei Leberkrankheiten, Der Internist, 21, 724-734 (1980)

100) HELD H., von OLDERSHAUSEN H.F., Zur Pharmakokinetik von Meprobamat bei chronischen Hepatopathien und Arzneimittelsucht, Klinische Wochenschrift, 47, 78 (1969)

101) HENNIG C., KALLINGS L.O., LIDMAN K., STERNER G., Studies of absorption, excretion, antibacterial and clinical effect of cephalexin, Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2, 131 (1970)

102) HEYMES R., LUTZ A., SCHRINNER E., Experimental Evaluation of HR 756 a new Cephalosporin Derivate: Pre-clinical study, Infection, 5 (4), 259-260 (1977)

103) HINTHORN D.R., BAKER L.H., ROMIG D.A., HASSANEIN K., LIU C., Use of clindamycin in patients with liver disease, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 9, 495-501 (1976)

104) HO I., ASWAPOKEE P., FU K.P., MATTHIYSSEN C., NEU H.C., Pharmacokinetic parameters of cefotaxime after intravenous and intramuscular administration of single and multiple doses, Proc.11th Int.Congr.Chemotherapy and 19th ICAAC, Vol.1, 116-18, American Society for Microbiology 1980

105) HÖFFLER D., Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz, Habilitationsschrift Mainz 1971

106) HOFFMANN T.A., CESTERO R., BULLOCK W.E., Pharmacodynamics of carbenicillin in hepatic and renal failure, Annals of Internal Medicine, 73, 173-178 (1970)

107) HOFMEISTER H., SCHARRER G., SAWALLISCH R., Die Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Cephalexin, einem oralen Antibiotikum der Cephalosporin-Gruppe, Arzneimittel-Forschung, 20 (1), 139-142 (1970)

108) HOGBEN C.A.M., SCHANKER L.S., TOCCO D.J., BRODIE B.B., Absorption of drugs from the stomach: II.The human, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 120, 540-45 (1958)

109) HUMBERT G., SPYKER D.A., FILLASTRE J.P., LEROY A., Pharmacokinetics of Amoxicillin: Dosage Normogram for patients with impaired renal function, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 15 (1), 28-33 (1979)

110) INFECTION: diverse Autoren; Cefotaxim: Ein neues Breitspektrum-Antibiotikum - klinische und bakteriologische Ergebnisse, Infection, 8 (Suppl.4), 357-524 (1980)

111) INTERNATIONAL SYMPOSIUM, Amoxicillin: clinical perspectives, Journal of Infectious Diseases, 129 (Suppl.), 121-274 (1974)

112) IRMER W., LUBACH D., SUCKER U., Cephalexinbestimmungen in Serum, Urin, Galle, Peritonealexsudat und Knochenmark,DMW,96,464-7/1971

113) JENDROSCHEK T., Persönliche Mitteilung (Dissertation in Arbeit)

114) JOLLOW D.J., BRODIE B.B., Mechanisms of Drug Absorption and of Drug Solution, Pharmacology, 8, 21-32 (1972)

115) JONES F.D., Treatment of otitis media in pediatric practice: Amoxicillin versus Ampicillin, Journal of Infectious Diseases, 129 (Suppl.), 187 (1974)

116) JONES K.H., HILL S.A., The Toxicology, Absorption and Pharmakokinetic of Amoxicillin, Clamoxyl-Symposium 1973, Hrsg.: Knothe H. Palmer W.R., Verlag Urban & Schwarzenberg 1974

117) KARAKUSIS P.H., FECZKO J.M., GOODMAN L.J., HANLON D.M., HARRIS A. LEVIN S., TRENHOLME G.M., Clinical Efficacy of Cefotaxime in Serious Infections, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 21(1) 119-124 (1982)

118) KARNEY W.E., TURCK M., HOLMES K.K., Comparative therapeutic and pharmacological evaluation of amoxicillin and ampicillin plus probenecid for the treatment of gonorrhea, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 5(2), 114 (1976)

119) KEANEY M., CAISTER H., BAX R., NOONE P., Clinical experience with cefotaxime in hospitalized patients, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 9, 313-317 (1982)

120) KEES F., STREHL E., DOMINIAK P., GROBECKER H., SEEGER K., SEIDEL G., NEUHAUS B., SAFRANY L., Cefotaxime and Desacetyl-Cefotaxime in human bile, Infection, 11(2), 118-120 (1983)

121) KEES F., STREHL E., SEEGER K., SEIDEL G., DOMINIAK P., GROBECKER Comparative determination of cefotaxime and desacetylcefotaxime in serum and bile by bioassay and high-performance liquid chromatography, Arzneimittelforschung, 31(2), 362-365 (1981)

122) KEW M.C., VARMA R.R., WILLIAMS H.S., BRUNT P.W., HOURIGAN K.J., SHERLOCK S., Renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver, Lancet II, 504-509 (1971)

123) KIND A.C., KESTLE D.G., STANDFORD H.C., KIRBY W.M.M., Laboratory and clinical experience with cephalexin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1968a, 361 (1969)

124) KIRBY W.M.M., de MAINE J.B., SERRILL W.S., Pharmacokinetics of the cephalosporins in healthy volunteers and uremic patients, Post graduate Medical Journal, 47 (Suppl.Feb.), 41 (1971)

125) KIRBY W.M.M., GORDON R.C., REGAMEY C., The Pharmacology of orally administered Amoxicillin and Ampicillin, Journal of Infectious Diseases, 129, 154-155 (1974)

126) KLATSKIN G., SMITH D.P., Halothan-induced Hepatitis, in: Drugs and the liver, Hrsg.: Gerok W., Sickinger K., 289-297, Schattauer-Verlag 1975

127) KLEIN P., Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis, Springer-Verlag 1957

128) KLOTZ U., Pathophysiological and disease-induced changes in drug distribution volume: Pharmacokinetic Implications, Clinical Pharmacokinetics, 1, 204-218 (1976)

129) KLOTZ U., Influence of liver disease on the elimination of drugs, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 1, 129 (1976)

130) KLOTZ U., AVANT G.R., HOYUMPA A., SCHENKER S., WILKINSON G.R., The effect of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man, Journal of Clinical Investigation, 55,347-359 (1975)

131) KNOTHE H., LAUER B., FABRICIUS K., Ampicillin, Pivampicillin und Amoxicillin, Arzneimittel-Forschung, 24(6), 951 (1974)

132) KNOX J.H., High-performance-liquid-chromatography, University Press Edinburgh (1978) VIII

133) KOCH-WESER J., Bioavailability of drugs, Parts I+II, New England Journal of Medicine, 291, 233-237/503-508 (1974)

134) KOCH-WESER J., SELLERS E.M., Binding of drugs to serum albumin, New England Journal of Medicine 294, 311-316/526-531 (1976)

135) KOEPPE P., Programmbeschreibung (unveröffentlicht) LØ2 + LØ3

136) KOEPPE P., HAMANN C., Zwei Methoden zur Parameterschätzung nichtlinearer Regressionsfunktionen bei fehlerbehafteten Meßdaten, EDV in Medizin und Biologie, 9, 112-117 (1978)

137) KOEPPE P., HÖFFLER D., Die Verwendung eines Digitalrechners zur Entwicklung von Dosierungsempfehlungen für eine Therapie mit Antibiotika, Arzneimittel-Forschung, 22, 311-319 (1972)

138) KORZENIOWSKI D.M., SCHELD M., SANDE A.M., Comparative Pharmacology of Cefaclor and Cephalexin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 12(2), 157-162 (1977)

139) KOSMIDIS J., WILLIAMS J.D., ANDREWS J., GOODALL J.A.D., GEDDES A. Amoxicillin - pharmacology, bacteriology and clinical studies, British Journal of Clinical Practice, 26, 341-346 (1972)

140) KOUP J.R., LAU A.H., BRODSKY B., SLAUGHTER R.L., Chloramphenicol pharmacokinetics in hospitalized patients, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 15, 651-657 (1979)

141) KÜBLER W., Pharmakokinetische Methoden zur Ermittlung der enteralen Resorption, Zeitschrift für Kinderheilkunde, 108, 187-196 (1970)

142) KÜHN H.A., Leberzirrhose und ihre Unterformen, in: Klinische Gastroenterologie Bd.II, 650-667, Hrsg.: Demling L., Thieme 1973

143) KUHLMANN, J., RIETBROCK N., Wechselwirkungen bei der antiinfektiösen Therapie, DMW, 100, 2496 (1975)

144) KUNIN C.M., GLAZKO A.J., FINLAND M., Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure; II. Chloramphenicol and its metabolic products in the blood of patients with severe renal disease or hepatic cirrhosis, Journal of Clinical Investigation, 38, 1498-1508 (1959)

145) KUNIN C.M., FINKELBERG Z., Oral cephalexin and ampicillin: antimicrobial activity,recovery in urine and persistance of uremic patients, Annals of Internal Medicine, 72 (3), 349-356 (1970)

146) KUNTZ E., Prävention und Rehabilitation der Lebererkrankungen, in: Toxische Leberschäden, 1-8, Gastroenterologische Fortbildungstagung Wetzlar 1979, Nattermann & Cie. GmbH 1980

147) LAUTERBACH F., Resorption und Sekretion von Arzneistoffen durch die Mukosaepithelien des Gastrointestinaltraktes, Arzneimittel-Forschung, 25 (3a), 479-488 (1975)

148) LAWSON D.H., HENDERSON A.K., McGEACHY R.R., Amoxicillin: Pharmacokinetic studies in normal subjects,patients with pernicious anemia and those with renal failure, Postgraduate Medical Journal, 50, 500 (1974)

149) LEOPOLD G., PABST J., NOWAK H., Einfluß äußerer Faktoren auf die Bioverfügbarkeit enteral verabreichter Pharmaka, in: Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, 267-292, Hrsg: Rietbrock N., Schnieders B., Gustav-Fischer-Verlag 1979

150) LEVI A.J., SHERLOCK S., WALKER D., Phenylbutazone and isoniazid metabolism in patients with liver disease in relation to previous drug therapy, Lancet, 1275 (1968/I)

151) LEWIS G.P., JUSKO W.J., Pharmacokinetics of ampicillin in cirrhosis, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 18(4), 475-484 (1975)

152) LINHARDT P., Antibiotika und Leberschäden, in: Toxische Leberschäden, 261-266, Hrsg.: Wannagat L., Thieme-Verlag 1976

153) LITTLE P.J., Peddie B.A., Absorption and excretion of amoxicillin and pivampicillin, two new synthetic penicillins, Medical Journal of Australia, 2, 598 (1974)

154) LODE H., Untersuchungen zur enteralen Resorption von ß-Laktam-Antibiotika, Habilitationsschrift Berlin 1976

155) LODE H., JANISCH P., KÜPPER G., WEUTA H., Comparative clinical pharmacology of three ampicillins and amoxicillin administered orally, Journal of Infectious Diseases, 129(Suppl.June), 156-167 (1974)

156) LODE H., KEMMERICH B., KOEPPE P., BELMEGA D., JENDROSCHEK H., Comparative Pharmacokinetics of Cefoperazone and Cefotaxime, Clinical Therapeutics, 3: special issue, 80-88 (1980)

157) LODE H., STAHLMANN R., KOEPPE P., Comparative pharmacokinetics of Cephalexin, Cefaclor, Cefadroxil and CGP 9000, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 16 (July), 1-6 (1979)

158) LODE H., STAHLMANN R., Vergleichende Pharmakokinetik oraler Cephalosporine: Cephalexin, Cefaclor und Cefadroxil, Arzneimittel-Forschung, 30 (

159) LONG A.A.W., NAYLER J.H.C., SMITH H., TAYLOR T., WARD N., Derivates of 6-aminopenicillamic acid: XI. α-amino-p-hydroxybenzylpenicillin, Journal of the Chemical Society (1971)

160) LÜTHY R., BLASER J., BONETTI A., SIMMEN H., WISE R., SIEGENTHALER W., Comparative multiple-dose pharmacokinetics of cefotaxime, moxalactam and ceftazidime, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 20(5), 567-575 (1981)

161) LÜTHY R., MÜNCH R., BLASER J., BHEND H., SIEGENTHALER W., Human pharmacology of cefotaxime (HR 756), a new cephalosporin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 16(2), 127-133 (1979)

162) MAINE de J.B., KIRBY W.M.M., Clinical pharmacology of cephalexin administered intravenously, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1970, 190-194 (American Society for Microbiology, 1971)

163) MARSHALL II J.P., SALT W.B., ELAM R.O., GRANT MD., WILKINSON R., SCHENKER S., Disposition of Nafcillin in patients with cirrhosis and extrahepatic biliary obstruction, Gastroenterology, 73, 1388-1392 (1977)

164) MASHIMOTO K., KUNII O., FUKAYA K., YAMAMOTO K., SATOMI N., KASAI K., OMOSU M., Basic and clinical studies on cefotaxime, Chemotherapy, 28, 194-217 (1980)

165) MAWER G.F., MILLER N.E., TURNBERG L.A., Metabolism of amylobarbitone in patients with chronic liver disease, British Journal of Pharmacology, 44, 549 (1972)

166) MAY J.R., INGOLD A., Amoxicillin in the treatment of infections of the lower respiratory tract, Journal of Infectious Diseases, 129 (Suppl.June) 189 (1974b)

167) MAYERSOHN M., Physiological factors that modify systemic drug availability and pharmacologic response in clinical practice, in: Principles and perspectives in drug bioavailability, HRSG.: Blanchard, Sawchuk, Brodie, Karger-Verlag 1979

168) McCRACKEN G.H., THRELHELD N.E., THOMAS M.L., Pharmacokinetics of Cefotaxime in newborn infants, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 21(4), 683-84 (1982)

169) McKENDRICK M.W., GEDDES A.M., WISE R., Clinical Experience with cefotaxime (HR-756), Proc.11th Int.Congr.Chemotherapy and 19th ICAAC, Vol.1, 123-125 (American Society for Microbiol.1980)

170) MEYERS B.R., KAPLAN K., WEINSTEIN L., Cephalexin: Microbiological effects and pharmacologic parameters in man, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 10, 810 (1969)

171) MIKI F., Absorption, excretion, distribution and metabolism of amoxicillin, in: Amoxicillin (BRL 2333), International Symposium London 1973, Excerpta Medica Amsterdam 1974

172) MODR Z.D., DVORACEK K., Pharmakokinetik der Antibiotika, Deutsches Gesundheitswesen, 31(4), 145-154 (1976)

173) MOREAU L., DURAND H., BICLET P., Cefotaxime concentrations in ascites, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 6 (Suppl.A), 121-122 (1980)

174) MORIN R.B., JACKSON B.G., FLYNN E.H., ROESKE R.W., Chemistry of cephalosporin antibiotics: I. 7-Aminocephalosporanic acid from cephalosporin C, Journal of the American Chemical Society, 84, 3400-3401 (1962)

175) MÖSSNER G., GACA A., Experimentelle und klinische Erfahrungen mit den oralen Cephalosporin-Antibiotika Cephaloglycin und Cefalexin, Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, Proc. 6th Int.Congr.Chemotherapy, Vol.1, 711-717 (1970)

176) MORTIMER P.R., MACKIE D.B., HAYNES S., Ampicillin levels in human bile in the presence of biliary tract disease, British Medical Journal, 3, 88-89 (1969)

177) MÜHLBERG W., PLATT D., Elimination von Desacetylcefotaxim bei geriatrischen Patienten mit Multimorbidität, Klinische Wochenschrift, 60, 1497-1500 (1982)

178) MUGGLETON P.W., O'CALLAGHAN C.H., FORD R.D., KIRBY S., RYAN D.M. Laboratory appraisal of cephalexin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1968, 353 (American Society for Microbiology 1969)

179) MULLANEY D.T., JOHN J.F., Cefotaxime therapy of serious bacterial infections in adults, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 21(3), 421-425 (1982)

180) MURPHY J.E., Cephalexin monohydrate in the treatment of infections in general practice, Practitioner, 206, 392 (1971)

181) MURRAY P.R., CHRISTMAN J.L., MEDOFF G., In vitro activity of HR 756, a new cephalosporin, against Neisseria gonorrhoeae, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 15, 452-454 (1979)

182) NAUMANN P., Antibiotika-Blutspiegel und Resistenzbestimmungen, Antibiotica et Chemotherapia, 10, 1-93 (1962)

183) NAUMANN P., FEDDER J., Mikrobiologie und Pharmakologie von Cephalexin, International Journal of Clinical Pharmacology (Suppl.Orácef), 6, 6-23 (1970)

184) NEAL E.A., MEFFIN P.J., GREGORY P.B., BLASCHKE T.F., Enhanced bioavailability and decreased clearance of analgesics in patients with cirrhosis, Gastroenterology, 77, 96 (1979)

185) NELSON K.G., MILLER K.W., Principles of drug dissolution and absorption related to bioavailability, in: Principles and perspectives in drug bioavailability, 20-58, Hrsg.: Blanchard, Sawchuk, Brodie, Karger-Verlag 1979

186) NELSON J.D., KUSMIESZ H., SHELTON S., Pharmacokinetics of Potassium Clavulanate in combination with Amoxicillin in pediatric patients, Antimicrobial Agents and Chemotherapy,21(4),681-2/1982

187) NEU H.C., Antimicrobial activity and human pharmacology of amoxicillin, Journal of Infectious Diseases, 129(Suppl.),123/1974

188) NEU H.C., ASWAPOKEE P., FU K.P., HO I., MATTHIJSSEN C., Cefotaxime kinetics after intravenous and intramuscular injection of single and multiple doses, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 27, 677-685 (1980)

189) NEU C.A., WINSHELL E.B., In vitro antimicrobial activity of 6(D (-) alpha-amino-p-hydroxyphenylacetamido) penicillanic acid, a new semisynthetic penicillin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1970, 407-10 (American Society for Microbiology 1971b)

190) NEU H.C., WINSHELL E.B., Pharmacological studies of 6(D (-) α-amino-p-hydroyphenylacetamido) penicillanic acid in humans, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1970, 423-426 (American Society for Microbiology 1971)

191) NEWSOM S.W.B., MATTHEWS J., CONNELLAN S.J., PEARCE V.R., Clinical studies with cefotaxim, Proc.11th Int.Congr.Chemotherapy and 19th ICAAC, Vol.1, American Society for Microbiology 1980

192) NICHOLAS P., MEYERS B.R., HIRSCHMANN S.Z., Cephalexin: Pharmacologic evaluation following oral and parenteral administration, Journal of Clinical Pharmacology, 13, 463 (1973)

193) NIES A.S., SHAND D.G., WILKINSON G.R., Altered hepatic blood flow and drug disposition, Clinical Pharmacokinetics, 1, 135-55 (1976)

194) NIGHTINGALE C.H., GREENE D.S., QUINTILIANI R., Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics, Journal of Pharmaceutical Sciences, 64, 1899 (1975)

195) NORLY R., STENQUVIST K., ELGLORS B., Interactions between cephaloridine and frusemid, 9th International Congress of Chemotherapy, London 1975, M-166

196) O'CALLAGHAN C.H., Description and classification of the newer cephalosporins and their relationship with the established compounds, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 5, 635-71 (1979)

197) O'CALLAGHAN C.H., TOOTILL J.P.R., ROBINSON W.D., A new approach to the study of serum concentrations of orally administered cephalexin, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 23, 50 (1971)

198) OE P.L., SIMONIAN S., VERHOEF J., Pharmacokinetics of the new penicillins: Amoxicillin and flucloxacillin in patients with terminal renal failure undergoing haemodialysis, Chemotherapy, 19, 279 (1973)

199) ÖNEN K.H., Renal haemodynamics in hepatic cirrhosis, Lancet, 1, 203 (1960)

200) OLDERSHAUSEN von H.F., Arzneimittel und Leberschäden, Therapiewoche, 34, 2339 (1971)

201) ORACEF-SYMPOSIUM 1969, in: Advances of Clinical Pharmacology, Verlag Urban & Schwarzenberg 1970

202) ORSOLINI P., Tissue distribution and serum levels of cephalexin in man, Postgraduate Medical Journal, 46 (Suppl.Oct.), 13 (1970)

203) ORTMANNS H., WILDHIRT E., Prognose der Leberzirrhose, DMW, 100, 812 (1975)

204) PARSONS R.L., HOSSACK G.A., PADDOCK G.M., TROUNCE J.R., The effect of a lunch meal on the plasma concentration time curve of ampicillin, amoxicillin, pivampicillin and cephalexin in normal subjects, British Journal of Clinical Pharmacology, 4,406-7/1977

205) PAUMGARTNER G., Arzneimittel und Gallenbildung, in: Drugs and the liver, Hrsg.: Gerok W., Sickinger K., Schattauer-Verlag 1975

206) PAUMGARTNER G., Der Einfluß von Lebererkrankungen auf die Bioverfügbarkeit und Clearance von Medikamenten, Internist, 21, 718 (1980)

207) PELZ K., MARCUSHEN M., ERHART V.P., KAISER D., HARTUNG H.G., PETERSEN E., SCHLEINZER P., WOLFHARDT W., Konzentration von Cefotaxim in verschiedenen menschlichen Geweben, Infection, 8 (Suppl.4), 442-444 (1980)

208) PENTIKÄINEN P.J., NEUVONEN P.J., JOSTELL K.G., Pharmacokinetics of Chlormethiazole in healthy volunteers and patients with cirrhosis of the liver, European Journal of Clinical Pharmacology, 17, 275-285 (1980)

209) PERKINS R.L., CARLISLE H.N., SASLAW S., Cephalexin: In vitro bacterial susceptibility, absorption in volunteers, American Journal of the Medical Sciences, 256, 122 (1968)

210) PESSAYRE D., LEBREC D., DESCATOIRE V., PEIGNOUX M., BENHAMOU J. Mechanism for reduced drug clearance in patients with cirrhosis, Gastroenterology, 74, 566-571 (1978)

211) PFEFFER N., JACKSON A., XIMENES J., de MENEZES J.P., Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalexin and cephradine, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 11, 331-338 (1977)

212) PHILIPSON A., SABATH L.D., ROSNER B., Sequence effect on ampicillin blood levels noted in an amoxicillin, ampicillin and epicillin triple crossover study, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 8(3), 311-320 (1975)

213) PILLAY N., ADAMS E.B., NORTH-COOMBES D., Comparative trial of amoxycillin and chloramphenicol in treatment of typhoid fever in adults, Lancet, 2, 333 (1975)

214) POOLE J.W., Effect of formulation and dosage form on drug bioavailability, in: Principles and perspectives in drug bioavailability, Hrsg.: Blanchard, Sawchuk, Brodie, Karger-Verlag 1979

215) POPPER H., Structural aspects of hepatic biotransformation, in: Drugs and the liver, Hrsg.: Gerok W., Sickinger K., 39-50, Schattauer-Verlag 1975

216) REEVES D.S., BYWATER M.J., Assay of antimicrobial agents, in: Selected topics in clinical bacteriology, 21-78, Hrsg.: J. de Louvois, Baillière Tyndall 1976 (London)

217) REEVES D.S., WHITE L.O., HOLT H.A., BAHARI D., BYWATER M.J., BAX R.P., Human metabolism of cefotaxim, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 6 (Suppl.A.), 93-101 (1980)

218) REGAMEY C., LAVANCHY A., In vitro, pharmacokinetic and clinical evaluation of cefotaxime, Proc.11th Int.Congr.Chemotherapy and 19th ICAAC, Vol.1, American Society for Microbiology 1980

219) REIDENBERG M.M., AFFRIME M., Influence of disease on binding of drugs to plasma proteins, Annals of the New York Academy of Science, 226, 115 (1973)

220) REMMER H., Die Elimination von Arzneimitteln durch enzymatischen Abbau in der Leber, Der Internist, 7, 413-418 (1966)

221) REMMER H., Der Einfluß des Stoffwechsels von Arzneimitteln auf ihre Wirkungsstärke und Wirkungsdauer, Arzneimittel-Forschung, 22, 292 (1972)

222) REMMER H., Entwicklung des Problems " Teleologische Aspekte der Biotransformation", in: Drugs and the liver, Hrsg.: Gerok W., Sickinger K., 29-38, Schattauer-Verlag 1975

223) REUTTER F.W., KRECH U., Cephalexin-Spiegel in Galle und Serum, International Journal of Clinical Pharmacology (Beiheft Oracef), Sonderheft 2, 77 (1970)

224) RIEGELMAN S., ROWLAND M., Effect of route of administration on drug disposition, Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1, 419-434 (1973)

225) RITSCHEL W.A., Absorptionsgeschwindigkeit und Ausmaß der Absorption als Kriterien der Bioverfügbarkeit, in: Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, 143-166, Hrsg.: Rietbrock N., Schnieders B., Gustav-Fischer-Verlag 1979

226) RITSCHEL W.A., in: Applied Biopharmaceutics II, S.879, University of Cincinnati, Cincinnati/Ohio (1970)

227) ROBERTS R.K., DESMOND P.V., SCHENKER S., Drug prescribing in hepatobiliary disease, Drugs, 17, 198-212 (1979)

228) ROLINSON G.N., Laboratory evaluation of amoxicillin, Chemotherapy, 18 (Suppl.), 1-10 (1973)

229) ROLLINS D.E., KLAASSEN C.D., Biliary excretion of drugs in man, Clinical Pharmacokinetics, 4, 368-379 (1979)

230) ROWLAND M., BENET L.Z., GRAHAM G.D., Clearance concepts in pharmacokinetics, Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1, 123-136 (1973)

231) SALES J.E., SUTCLIFFE M., O'GRADY F., Cephalexin levels in human bile in presence of biliary tract disease, British Medical Journal, 3, 441 (1972)

232) SCHÄFER R., Persönliche Mitteilung (Dissertation in Arbeit)

233) SCHLEUPNER C.J., ENGLE J.C., Clinical evaluation of cefotaxime for therapy of lower respiratory tract infections, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 21(2), 327-333 (1982)

234) SCHWIGON C.D., Cefotaxim: Eine Alternative zur Kombinationstherapie bei fehlendem Keimnachweis bei nosokomialen Infektionen in der Intensivmedizin, Infection, 8(Suppl.4), 469-472 (1980)

235) SEYDEL J.K., Pharmakokinetische Parameter und die Bedeutung für eine sichere Therapie mit Chemotherapeutika, in: Hitzenberger G., Beurteilungskriterien für Chemotherapeutika, 3-20, Verlag Urban & Schwarzenberg 1977

236) SHAND D.G., Hepatic circulation and drug disposition in cirrhosis Gastroenterology, 77(1), 184-186 (1979)

237) SILEN W., PELOSO O.A., Influence of the liver, pancreas and duodenum upon gastric function, Surgical Clinics of North America, 46, 281-296 (1966)

238) SIMON C., SIEVERS G., MALERCZYK V., Zur Pharmakokinetik von Cephalexin bei Erwachsenen und Kindern, DMW, 95, 2103 (1970)

239) SIMON C., TOELLER W., Amoxicillin, ein neues Aminobenzylpenicillin, Arzneimittel-Forschung, 24, 181 (1974)

240) SJÖVALL J., MAGNI L., BERGAN T., Pharmacokinetics of Bacampicillin compared with those of Ampicillin, Pivampicillin and Amoxicillin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 13(1), 90-96 (1978)

241) SOTANIEMI E.A., PELKONEN R.O., PUKKA M., Measurement of hepatic drug metabolizing enzyme activity in man. Comparison of three different assays, European Journal of Clinical Pharmacology, 17(4), 267-274 (1980)

242) SPEIGHT T.M., BROGDEN R.N., AVERY G.S., Cephalexin: A review of ist antibacterial, pharmacological and therapeutic properties Drugs, 3, 9-78 (1972)

243) SPEISER P., Kontrollierte und unkontrollierte Beeinflussung der Verfügbarkeit von Arzneistoffen, Arzneimittel-Forschung, 25(3a), 470-477 (1975)

244) SPYKER D.A., RUGLOWSKI R.J., VANN R.L., O'BRIEN W.M., Pharmacokinetics of Amoxicillin: doses dependance after intravenous, oral and intramuscular administration, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 11, 132-141 (1977)

245) SPYKER D.A., THOMAS B.L., SANDE M.A., BOLTON W.K., Pharmacokinetics of cefaclor and cephalexin: dosage nomograms for impaired renal function, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 14, 172-177 (1978)

246) STAHLMANN R., Dissertation FU Berlin 1981

247) STEWART S.M., ANDERSON I.M.E., JONES G.R., CALDER M.A., Amoxicillin levels in sputum, serum and saliva, Thorax, 29, 110/1974

248) STROHMEYER G., PEERENBOOM H., Der Patient mit portokavaler Anastomose, Der Internist, 16, 284 (1975)

249) SULLIVAN H.R., BILLINGS R.E., McMAHON R.E., Metabolism of cephalexin $-^{14}$ C in mice and in rats, Journal of Antibiotics, 22, 195 (1969)

250) SUTHERLAND R., CROYDON E.A.P., ROLINSON G.N., Amoxicillin: a new semi-synthetic penicillin, British Medical Journal, 3, 13-16 (1972)

251) SUTHERLAND R., ROLINSON G.N., alpha-amino-p-hydroxy-benzylpenicillin (RRL 2333), a new semi-synthetic penicillin: in vitro evaluation, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1970, 411-15, (American Society for Microbiology 1971)

252) TAN J.S., BANNISTER T., PHAIR J.P., Levels of amoxicillin and ampicillin in human serum and interstitial fluid, Journal of Infectious Diseases, 129(Suppl.), 146-148 (1974)

253) THALER H., Leberkrankheiten, Springer-Verlag 1982

254) THORNFILL T.S., LEVISON M.E., JOHNSON W.D., KAYE D., In vitro antimicrobial activity and human pharmacology of cephalexin, a new orally absorbed cephalosporin C antibiotic, Applied Microbiology, 17(3), 457 (1969)

255) TOZER T.N., Pharmacokinetik principles relevant to bioavailability studies, in: Principles and Perspectives in Drug Bioavailability, 120-155, Hrsg.: Blanchard J., Sawchuk R., Brodie B.B., Karger-Verlag 1979

256) TREY C., LIPWORTH L., CHAHNERS T.C., DAVIDSON C.S., GOTTLIEB L., POPPER A., SAUNDERS S.J., Fulminant hepatic failure: presumable contribution of halothane, New England Journal of Medicine, 279, 798 (1968)

257) VALDIVIA-BARRIGO B., FELDMANN A., ORELLANA J., Generalized hypersensitivity with hepatitis and jaundice after the use of penicillin and streptomycin, Gastroenterology, 45, 114 (1963)

258) VERBIST L., Triple crossover study on absorption and excretion of ampicillin, talampicillin and amoxicillin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 10, 173-175 (1976)

259) VITTI T.G., GURWITH M.J., RONALD A.R., Pharmacologic studies of amoxicillin in non-fasting adults, Journal of Infectious Diseases, 129, 149-153 (1974)

260) VITTORINI C., VACCA U., FORESTA P., CORSI M., LONGO P., Controlled assesment of the concentrations of a new cephalosporin in bile and gallbladder, Arzneimittel-Forschung, 31/II(7) 1163-65 (1981)

261) WAGNER J.G., An overview of the analysis and interpretation of bioavailability studies in man, Pharmacology, 8, 102-117 (1972)

262) WALLACE S., BRODIE M.J., Decreased drug binding in serum from patients with chronic hepatic disease, European Journal of Clinical Pharmacology, 9, 429-432 (1976)

263) WANNAGAT L., Toxische Leberschäden, Thieme-Verlag 1976

264) WEISS L., in: Harper, Löffler, Petrides, Weiss, Physiologische Chemie, Kap.19/Leber, Springer-Verlag 1975

265) WELLES J.S., FROMAN R.O., GIBSON W.R., ANDERSON R.C., Toxicology and pharmacology of cephalexin in laboratory animals, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1968, 489 (American Society for Microbiology 1969)

266) WELLING P.G., Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: A Review, Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 5(4), 291-334 (1977)

267) WELLING P.G., DEAN S., SELEN A., KENDALL M.J., WISE R., The pharmacokinetics of the oral cephalosporins cefaclor, cephradine and cephalexin, International Journal of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics, 17, 397-400 (1979)

268) WELLING P.G., HUANG H., KOCH P.A., CRAIG W.A., MADSEN O.P., Bioavailability of ampicillin and amoxicillin in fasted and non-fasted subjects, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66(4), 549-552 (1977)

269) WELLING P.G., TSE F.L.S., The influence of food on the absorption of antimicrobial agents, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 9, 7-27 (1982)

270) WICK W.E., Delineation of the differences of various bacterial susceptibility tests with cephalexin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1968, 435-41 (American Society for Microbiology 1969)

271) WICK W.E., Cephalexin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic, Applied Microbiology, 15, 765-769 (1967)

272) WILKINSON G., Influence of liver disease on pharmacokinetics, in: Applied Pharmacokinetics, 57-75, Hrsg.: Evans W.E., Schentag J.J., Jusko W.J., Applied Therapeutics Inc. 1980

273) WILKINSON G.R., SCHENKER S., Drug disposition and liver disease, Drug Metabolism Reviews, 4, 139-175 (1975)

274) WILKINSON G.R., SCHENKER S., Effects of liver disease on drug disposition in man, Biochemical Pharmacology, 25, 2675-81/1976

275) WILKINSON G.R., SHAND D.G., A physiological approach to hepatic drug clearance, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 18, 377-390 (1975)

276) WILLIAMS R.T., Chemistry of detoxication, in: Drugs and the liver, 51-64, Hrsg.: Gerok W., Sickinger K., Schattauer 1975

277) WILLIAMS R.L., BENET L.Z., Drug pharmacokinetics in cardiac and hepatic disease, Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 20, 389-413 (1980)

278) WILLIAMS R.L., MAMELOK R.D., Hepatic disease and drug pharmacokinetics, Clinical Pharmacokinetics, 5, 528-547 (1980)

279) WISE R., BAKER S., LIVINGSTON R., Comparison of cefotaxime and moxalactam pharmacokinetics and tissue levels, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 18, 369-371 (1980)

280) WISE P.J., NEU H.C., Experience with amoxicillin: an overall summary of clinical trial in the United States, Journal of Infectious Diseases, 129, 266-271 (1974)

281) WISE R., WILLS P.J., ANDREWS J.M., BEDFORD K.A., Activity of the cefotaxime (HR 756) desacetyl metabolite compared with those of cefotaxime and other cephalosporins, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17(1), 84-86 (1980)

282) WISE R., WRIGHT N., WILLS P.J., Pharmacology of cefotaxime and its desacetyl metabolite in renal and hepatic disease, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 19(4), 526-531 (1981)

283) WITKOWSKI G., Persönliche Mitteilung (Dissertation in Arbeit)

284) WITKOWSKI G., LODE H., HÖFFKEN G., KOEPPE P., Pharmacokinetic studies of amoxicillin, potassium clavulanate and their combination, European Journal of Clinical Microbiology,1,233-7 (1982)

285) WHITE L.O., HOLT H.A., REEVES D.S., BYWATER M.J., BAX R.P., Separation and assay of cefotaxime (HR756) and its metabolites in serum, urine and bile, Proc.11th Int.Congr.Chemotherapy and 19th ICAAC, Vol.1, 153-154, American Society for Microbiology 1980

286) WOLF A.P., First-pass-Effekt, Metabolismus und biologische Verfügbarkeit, in: Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, 167-176, Hrsg.: Rietbrock N., Schnieders B., Gustav-Fischer-Verlag 1979

287) WRIGHT N., WISE R., Cefotaxime elimination in patients with renal and liver dysfunction, Proc.11th Int.Congr.Chemotherapy and 19th ICAAC, Vol.1, American Society for Microbiology 1980

288) YOSHIKAWA T.T., MAITRA S.K., SCHOTZ M.C., GUZE L.B., Application of High-Performance Liquid Chromatography for monitoring antibiotics in biological fluids, in: Biological/Biomedical Applications of Liquid Chromatography, 603-617, Hrsg.: Hawk G., M. Dekker Inc. New York 1979

289) ZAROWNY D., OGILVIE R., TAMBLYN D., Pharmacokinetics of amoxicillin, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 16(6), 1045-1051 (1974)

290) ZILLY W., RICHTER E., Die Elimination von Digitoxin bei Lebererkrankungen, Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 82, 1661 (1976)

291) GKV-Arzneimittelindex 1981, Hrsg.: Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen (WIDO), Bonn-Bad Godesberg

292) BROWN N., HO D.H.W., FONG K.L.L., BOGERD L., MAKSYMIUK A., BOLIVAR R., FAINSTEIN V., BODEY G.P., Effects of hepatic function on vancomycin clinical pharmacology, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 23 (4), 603-609 (1983)

293) HÖFFKEN G., LODE H., KOEPPE P., RUHNKE M., BORNER K., Altered pharmacokinetics of cefotaxime and desacetyl-cefotaxime in cases of hepatic cirrhosis, 22nd ICAAC, Abstract 818, Miami Beach, Florida, USA (1982)

294) KEMMERICH B., LODE H., BELMEGA G., JENDROSCHEK T., BORNER K., KOEPPE P., Comparative pharmacokinetics of cefoperazone, cefotaxime and moxalactam, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 23 (3), 429-434 (1983)

295) LOO J.C.K., RIEGELMANN S., Assesment of pharmacokinetic constants from post-infusion blood curves obtained after i.v. infusion, Journal of Pharmaceutical Science, 59(1)53-57(1970)

296) RITSCHEL W.A., Handbook of basic pharmacokinetics, S.158-295, Drug Intelligence Publications, Hamilton (1980)

297) LANAO J.M., DOMINGUEZ-GIL A., MACIAS J.G., DIEZ J.L., NIETO M.J., The influence of ascites on the pharmacocinetics of Amikacin, International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, Vol. 18 No.2 (1980), 57-61

298) 19th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1-5.10.1979 in Boston, American Society for Microbiology (Washington) 1979
Proceedings of the Symposium, Utrecht (1981)

299) Reviews of Infectious Diseases, Vol. 4 Suppl. September-October 1982, Current Status of Cefotaxime sodium: A new cephalosporin. A symposium held in Phoenix, Arizona, January 12 and 13, 1981

PATIENT	W/M	ALTER (J)	GRÖSSE (CM)	GEWICHT (KG)	DOSIERUNG/ KÖRPERGEW. (MG/KG)	DIAGNOSE	Lap.	Histo.	Shunt-Op.	ÄTIOLOGIE
1.E.B.	W	61	159	62,2	8,1	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	+	–	Hepatitis B
2.H.I.	W	42	166	67,5	7,4	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	–	–	Alkohol
3.D.S.	W	57	168	51,5	9,7	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	+	–	"
4.H.H.	M	61	183	72,3	6,9	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	–	–	"
5.K.L.	M	60	173	74,3	6,7	fortschr.mittelgroß knot. Leberzirrhose	+	+	–	Chron.agr. Hepatitis B
6.R.P.	M	40	167	95,0	5,3	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	–	–	Alkohol
7.G.R.	M	51	178	88,0	5,7	" "	+	–	–	"
8.H.S.	M	55	182	83,9	6,0	" "	+	+	–	"
9.A.A-S.	W	69	155	46,0	10,8	" "	+	+	+	Chron.agr. Hepatitis B
10.M.I.	W	41	167	67,0	7,5	" "	+	–	+	Alkohol
11.E.F.	W	67	148	70,3	7,1	" "	+	+	+	Chron.agr. Hepatitis B
12.H.G.	M	57	168	87,0	5,6	" "	+	+	+	Alkohol
13.K.B.	M	51	173	101,0	5,0	" "	+	+	+	Alkohol
Mittelwert		54,8	168	74,3	7,1					
SD		± 9,4	± 10	±16,3	±1,7					

Tabelle 1 AMOXICILLIN 500 mg oral.
Kenndaten, Befunde, Dosierung und Ätiologie von 13 Patienten mit Leberzirrhose.

PATIENT	W/M	ALTER (J)	GRÖSSE (CM)	GEWICHT (KG)	DOSIERUNG/ KÖRPERGEW. (MG/KG)	DIAGNOSE	Lap.	Histo.	Shunt-Op.	ÄTIOLOGIE
1.E.B.	W	61	159	62,0	16,1	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	+	-	HepatitisB
2.W.G.	M	55	169	69,0	14,5	zirrhot. Umbau (Fettleber II/III)	+	+	-	Cholelith. Alkohol
3.H.H.	M	61	183	73,0	13,7	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	-	-	Alkohol
4.H.K.	M	47	167	74,0	13,5	feinknotige Leberzirrhose	+	+	-	"
5.K.L.	M	60	173	74,3	13,5	fortschr.mittelgroß knot. Leberzirrhose	+	+	-	Chron.agr. HepatitisB
6.R.P.	M	40	167	95,0	10,5	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	-	-	Alkohol
7.G.R.	M	51	178	89,0	11,2	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	-	-	"
8.H.S.	M	55	182	83,9	11,9	" "	+	+	-	"
9.A.A-S.	W	69	155	46,5	21,5	" "	+	+	+	Chron.agr. HepatitisB
10.M.I.	W	41	167	65,4	15,3	" "	+	-	+	Alkohol
11.A.P.	W	49	163	84,5	11,8	" "	+	+	+	"
12.H.G.	M	57	168	89,7	11,1	" "	+	+	+	"
13.H.S.	M	48	185	114,7	8,7	" "	+	+	+	"
14.K.B.	M	51	173	101,0	9,9	" "	+	+	+	"
Mittelwerte		53,2	171	80,1	13,1					
SD		± 8,1	± 9	±17,5	± 3,2					

Tabelle 2 CEPHALEXIN 1000 mg oral.
Kenndaten,Befunde,Dosierung und Ätiologie von 14 Patienten mit Leberzirrhose.

PATIENT	W/M	ALTER (J)	GRÖSSE (CM)	GEWICHT (KG)	DOSIERUNG/ KÖRPERGEW. (MG/KG)	DIAGNOSE	Lap.	Histo.	Shunt-Op.	ÄTIOLOGIE
1. E.K.	W	30	177	94,5	21,2	zirrhot. Umbau (Fettleber II/III)	+	+	-	Alkohol
2. E.M.	M	53	179	65,0	30,8	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	-	-	"
3. P.W.	M	45	170	73,6	27,2	fein- bis mittelknot. Leberzirrhose	+	+	-	"
4. H.V.	M	37	185	70,0	28,6	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	-	-	"
5. C.F.	M	63	195	85,5	23,4	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	+	-	"
6. K.T.	M	43	175	58,2	34,4	feinknot. Umbau (Fettleber II/III)	+	-	-	"
7. R.L.	W	63	164	70,0	28,6	feinknotige Leberzirrhose	+	+	+	"
8. W.H.	M	45	176	66,3	30,2	kompl.kleinknotige Leberzirrhose	+	+	+	"
9. W.L.	M	41	171	75,2	26,6	" "	+	+	+	"
Mittelwert		46,7	177	73,1	27,9					
SD		±11,2	± 9	±11,0	± 3,9					

Abkürzungen: Lap.=Laparoskopie,Histo.=histologische Diagnostik,Shunt-Op.=aufgrund der Lebererkrankung vorgenommene portokavale Shunt-Operation, +=positiver Nachweis, -=negativer Nachweis

Tabelle 3 CEFOTAXIM (CTX) 2,0 g intravenös
Kenndaten,Befunde,Dosierung und Ätiologie von 9 Patienten mit Leberzirrhose.

PATIENT	Kreatinin mikroMol/l	PROTEIN ges. Prot. g/l	Alb. g/l	GLOBULINE alpha 1 g/l	alpha 2 g/l	beta g/l	gamma g/l	ENZYME GOT U/l	GPT U/l	gamma-GT U/l	alk. Phos. U/l
1. E.B.	48	80,2	42,5	3,4	8,5	10,8	31,0	90	81	100	251
2. H.I.	75	62,8	55,6	2,4	9,0	8,3	24,7	36	22	83	345
3. D.S.	80	69,7	58,7	2,8	8,4	10,5	20,2	28	17	239	249
4. H.H.	55	68,2	55,0	3,2	7,1	21,5	24,5	55	46	80	232
5. K.L.	61	69,1	57,3	2,9	9,4	10,0	20,4	50	110	25	216
6. R.P.	57	83,6	41,8	3,5	7,1	6,5	35,1	45	25	370	295
7. G.R.	90	70,4	51,8	3,0	8,6	14,7	19,9	70	83	245	213
8. H.S.	62	66,7	57,7	3,7	9,6	11,8	21,3	19	22	172	273
9. A.A-S.	85	66,9	42,8	3,1	4,9	- 49,2 -		76	49	188	427
10. M.I.	87	62,0	62,7	3,5	6,8	14,5	12,5	22	13	6	113
11. E.F.	80	69,9	63,0	1,4	5,7	5,6	22,5	26	23	22	118
12. H.G.	119	78,9	50,0	4,0	6,7	8,4	30,9	47	30	292	260
13. K.B.	62	68,1	40,7	3,4	9,8	15,6	26,3	24	27	91	321

Tabelle 4 AMOXICILLIN 500 mg oral
Labordaten der Patienten

PATIENT	Kreatinin mikroMol/l	PROTEIN ges. Prot. g/l	Alb. g/l	GLOBULINE alpha 1 g/l	alpha 2 g/l	beta g/l	gamma g/l	ENZYME GOT U/l	GPT U/L	gamma-GT U/l	alk. Phos. U/l
1.E.B.	44	84,7	44,5	3,6	9,4	11,4	31,1	94	78	93	263
2.W.G.	44	73,8	50,5	4,6	11,9	13,9	19,8	30	39	379	327
3.H.H.	47	65,8	53,7	3,1	6,8	10,7	25,7	50	42	70	215
4.H.K.	72	82,1	45,9	2,8	8,3	20,6	22,4	20	35	179	424
5.K.L.	53	77,6	49,6	3,1	9,5	11,6	26,2	40	87	15	195
6.R.P.	53	84,6	42,2	3,6	7,0	6,9	34,3	43	23	423	305
7.G.R.	81	73,6	53,1	3,5	9,0	16,1	18,3	64	73	274	198
8.H.S.	53	65,2	57,9	3,4	9,3	10,2	19,2	21	21	159	250
9.A.A-S.	78	75,1	40,8	3,6	6,7	- 48,9 -		84	50	195	395
10.M.I.	76	76,3	62,3	2,1	6,5	14,9	14,2	28	17	13	116
11.A.P.	81	62,7	59,7	3,5	4,0	9,0	23,8	37	23	320	299
12.H.G.	91	81,6	55,9	3,4	6,0	9,0	25,7	33	23	162	174
13.H.S.	78	50,8	59,1	3,2	6,8	5,6	25,3	29	21	55	190
14.K.B.	69	72,2	43,1	3,3	10,1	16,5	26,5	23	25	75	296

Tabelle 5 CEPHALEXIN 1000 mg oral
Labordaten der Patienten

PATIENT		PROTEIN		GLOBULINE				ENZYME			
	Kreatinin mikroMol/l	ges. Prot. g/l	Alb. g/l	alpha 1 g/l	alpha 2 g/l	beta g/l	gamma g/l	GOT U/l	GPT U/l	gamma-GT U/l	alk. Phos. U/l
1. E.K.	53	61,5	44,4	7,1	13,1	15,9	19,5	47	10	169	159
2. E.M.	73	66,8	63,6	7,3	12,7	7,4	10,0	13	17	-	584
3. P.W.	56	62,6	64,5	4,0	6,0	5,6	19,9	40	20	-	321
4. H.V.	39	73,7	40,4	3,8	8,9	11,2	35,7	34	16	303	325
5. C.F.	133	76,0	57,5	4,3	7,8	6,7	23,7	21	13	-	189
6. K.T.	66	64,0	34,4	4,1	9,4	17,1	35,0	45	20	766	449
7. R.L.	103	59,3	36,6	3,8	8,6	10,6	35,5	20	16	39	200
8. W.H.	103	56,4	66,2	3,7	6,5	7,1	16,5	22	24	-	157
9. W.L.	103	65,2	42,0	2,3	8,4	13,7	33,6	107	38	-	411

Tabelle 6 CEFOTAXIM (CTX) 2,0 g intravenös
Labordaten der Patienten (I)

PATIENT	Cholin-esterase U/l	LAP U/l	Bilirubin ges. mikroMol/l	Quick %	Immunglobuline IgA g/l	IgG g/l	IgM g/l	BLUTBILD Leuko $x10^3$	Ery $x10^6$	Hb g%	Hk %	MCV 3	Hb_E pg	Hepatitis-Serologie
1. E.K.	787	49	168,0	54	5,6	17,0	2,55	19,7	2,85	10,7	36,3	130	38,1	neg.
2. E.M.	433	43	31,0	78				3,3	3,87	10,6	32,6	82	27,1	-
3. P.W.	928	33	60,0	57	6,3	23,0	3,05	13,3	3,05	10,9	33,4	87	35,5	neg.
4. H.V.	1107	43	36,0	47	6,25	25,3	4,2	9,5	9,09	9,6	28,4	90	30,6	Hb_S-Ak
5. C.F.	576	24	69,0	63				9,8	3,75	12,1	34,2	89	31,8	Anti-HBS +
6. K.T.	913	81	108,4	60	10,6	21,0	4,35	10,4	3,78	11,5	35,9	93	29,8	Anti-HBC + neg.
7. R.L.	857	23	21,1	68	2,65	5,6	3,65	20,3	4,07	12,5	37,5	92	30,3	Anti-HBS +
8. W.H.	858	29	125,2	44				9,2	3,1	9,7	28,7	92	30,9	Anti-HBC + -
9. W.L.	585	35	55,0	54	11,5	19,5	4,5	6,3	2,97	10,5	32,2	107	34,8	neg.

Tabelle 7 CEFOTAXIM (CTX) 2,0 g intravenös
Labordaten der Patienten (II)

PATIENT	GEWICHT (kg)	Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten (min) leer	15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'
1. E.B.	62,2	<0,03*	0,78	3,44	6,42	9,40	8,78	8,36	4,43	2,02	0,79	0,35
2. H.I.	67,5	<0,03*	<0,03*	0,04	0,15	0,34	4,41	8,36	7,34	3,68	1,25	0,32
3. D.S.	51,5	<0,03*	0,83	5,40	10,80	13,00	14,20	13,80	8,42	4,75	2,23	0,83
4. H.H.	72,3	<0,03*	0,20	1,39	2,17	4,58	5,84	4,94	4,29	2,43	1,19	0,40
5. K.L.	74,3	<0,03*	<0,03*	0,43	2,82	4,35	4,90	5,37	4,76	3,26	1,04	0,39
6. R.P.	95,0	<0,03*	4,29	5,29	6,59	7,29	6,39	5,25	2,82	1,24	0,42	0,13
7. G.R.	88,0	<0,03*	0,15	1,36	4,75	8,30	8,58	6,31	2,45	0,93	0,24	0,10
8. H.S.	83,9	<0,03*	0,45	1,71	3,05	5,17	6,40	6,54	7,33	4,58	1,99	0,83
Mittelwert	74,3	<0,03*	0,84	2,38	4,59	6,55	7,44	7,37	5,23	2,86	1,14	0,42
SD		0	±1,4	±2,1	±3,3	±3,8	±3,1	±2,9	±2,2	±1,4	±0,7	±0,3

*Die untere Nachweisgrenze beträgt : 0,03 mg/l
Zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes benutzt : 0,015 mg/l

Tabelle 8 Serumkonzentrationen von AMOXICILLIN bei 8 nüchternen Patienten mit Leberzirrhose ohne Shunt nach oraler Gabe von 500 mg AMOXICILLIN

PATIENT	GEWICHT (kg)	Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten (min)									
		leer	15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'
1. E.B.	62,2	<0,03*	0,69	3,06	5,70	8,35	7,80	7,43	3,94	1,79	0,70	0,31
2. H.I.	67,5	<0,03*	<0,03*	0,04	0,14	0,33	4,25	8,06	7,08	3,55	1,21	0,31
3. D.S.	51,5	<0,03*	0,61	3,97	7,95	9,56	10,45	10,15	6,19	3,49	1,64	0,61
4. H.H.	72,3	<0,03*	0,21	1,44	2,24	4,73	6,03	5,10	4,43	2,51	1,23	0,41
5. K.L.	74,3	<0,03*	<0,03*	0,46	3,00	4,62	5,20	5,70	5,05	3,46	1,10	0,41
6. R.P.	95,0	<0,03*	5,82	7,18	8,94	9,89	8,67	7,13	3,83	1,68	0,57	0,18
7. G.R.	88,0	<0,03*	0,19	1,71	5,97	10,43	10,79	7,93	3,08	1,17	0,30	0,13
8. H.S.	83,9	<0,03*	0,54	2,05	3,66	6,20	7,67	7,84	8,79	5,49	2,39	1,00
Mittelwert	74,3	<0,03*	1,34	2,49	4,70	6,76	7,61	7,42	5,30	2,89	1,14	0,42
SD		0	±2,2	±2,3	±3,0	±3,5	±2,4	±1,6	±1,9	±1,4	±0,7	±0,3

*Die untere Nachweisgrenze beträgt : 0,03 mg/l
Zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes benutzt : 0,015 mg/l

Tabelle 9 Serumkonzentrationen von AMOXICILLIN bei 8 nüchternen Patienten mit Leberzirrhose ohne Shunt nach oraler Gabe von 500 mg AMOXICILLIN, bezogen auf 70 kg Körpergewicht

PATIENT	GEWICHT (kg)	leer	Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten (min) 15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'
1. A.A-S.	46,0	<0,03*	<0,03*	0,49	1,23	2,17	5,10	9,17	11,20	7,41	3,49	1,64
2. M.I.	67,0	<0,03*	<0,03*	0,91	3,49	6,78	7,92	8,89	6,29	3,12	0,94	0,36
3. E.F.	70,3	<0,03*	2,02	7,72	12,30	14,0	15,10	12,20	5,64	3,04	0,93	0,39
4. H.G.	87,0	<0,03*	<0,03*	1,08	4,56	8,46	11,60	11,10	5,35	2,85	0,97	0,48
5. K.B.	101,0	<0,03*	0,06	0,40	1,97	3,27	5,41	6,29	6,48	2,93	0,99	0,36
Mittelwert	74,3	<0,03*	0,43	2,12	4,71	6,94	9,03	9,53	7,00	3,87	1,47	0,65
SD	±20,9	±0	±0,9	±3,1	±4,4	±4,7	±4,3	±2,3	±2,4	±2,0	±1,1	±0,6

* Die untere Nachweisgrenze beträgt : 0,03 mg/l
Zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes benutzt : 0,015 mg/l

Tabelle 10 Serumkonzentrationen von AMOXICILLIN bei 5 nüchternen Patienten mit Leberzirrhose im Zustand nach porto-kavaler Shunt-Operation nach oraler Gabe von 500 mg AMOXICILLIN

PATIENT	GEWICHT (kg)	Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten (min)									
		leer	15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'
1. A.A-S.	46,0	<0,03*	<0,03*	0,32	0,81	1,43	3,35	6,03	7,36	4,87	2,29	1,08
2. M.I.	67,0	<0,03*	<0,03*	1,03	3,34	6,49	7,58	8,51	6,02	2,99	0,90	0,34
3. E.F.	70,3	<0,03*	2,03	7,75	12,35	14,06	15,16	12,25	5,66	3,05	0,93	0,39
4. H.G.	87,0	<0,03*	<0,03*	1,13	5,67	10,51	14,42	13,80	6,65	3,54	1,21	0,60
5. K.B.	101,0	<0,03*	0,09	0,58	2,84	4,72	7,81	9,08	9,35	4,23	1,43	0,52
Mittelwert	74,3	<0,03*	0,43	2,16	5,00	7,44	9,66	9,93	7,00	3,74	1,35	0,59
SD		0	±0,9	±3,1	±4,5	±4,9	±5,0	±3,1	±1,5	±0,8	±0,6	± 0,3

*Die untere Nachweisgrenze beträgt : 0,03 mg/l
Zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes benutzt : 0,015 mg/l

Tabelle 11 Serumkonzentrationen von AMOXICILLIN bei 5 nüchternen Patienten mit Leberzirrhose im Zustand nach porto-kavaler Shunt-Operation nach oraler Gabe von 500 mg AMOXICILLIN, bezogen auf 70 kg Körpergewicht

PATIENT	GEWICHT (kg)	leer	Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten (min) 15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'
1. E.B.	62,0	<0,3*	2,32	21,1	30,6	32,0	42,4	39,5	17,4	8,86	2,67	1,12
2. W.G.	69,0	<0,3*	13,8	43,1	45,4	40,7	23,7	15,4	7,41	4,22	1,31	0,51
3. H.H.	73,0	<0,3*	5,25	19,9	31,6	33,2	25,6	17,6	8,29	5,75	1,9	0,62
4. H.K.	74,0	<0,3*	9,85	31,0	37,9	41,1	24,3	16,2	8,83	4,11	1,48	1,09
5. K.L.	74.3	<0,3*	4,14	33,0	51,7	44,8	27,6	19,4	8,36	5,1	1,8	0,8
6. R.P.	95,0	<0,3*	5,47	23,8	22,2	21,3	19,5	14,5	6,46	4,21	0,87	0,54
7. G.R.	89,0	<0,3*	13,8	32,8	30,7	27,4	19,3	10,5	4,66	1,99	0,5	<0,3*
8. H.S.	83,9	<0,3*	13,7	42,1	40,4	34,6	24,6	16,0	8,48	6,3	2,4	1,14
Mittelwert	77,5	<0,3*	8,54	30,85	36,31	36,26	25,88	18,63	8,74	5,07	1,62	0,75
SD	±10,9	0	±4,8	±8,9	± 9,4	± 6,1	± 7,3	± 8,8	±3,8	±2,0	±0,7	±0,3

*Die untere Nachweisgrenze beträgt : 0,3 mg/l
Zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes benutzt : 0,15 mg/l

Tabelle 12 Serumkonzentrationen von CEPHALEXIN bei 8 nüchternen Patienten mit Leberzirrhose ohne Shunt nach oraler Gabe von 1000 mg Cefalexin

PATIENT	GEWICHT (kg)	leer	Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten (min) 15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'
1. E.B.	62,0	<0,3*	2,05	18,69	27,10	28,34	37,55	34,99	15,41	7,85	2,36	0,99
2. W.G.	69,0	<0,3*	13,60	42,48	44,75	40,12	23,36	15,18	7,30	4,16	1,29	0,51
3. H.H.	73,0	<0,3*	5,48	20,75	32,95	34,62	26,70	18,35	8,65	6,0	1,98	0,65
4. H.K.	74,0	<0,3*	10,41	32,77	40,07	43,45	25,69	17,13	9,33	4,34	1,56	1,15
5. K.L.	74,3	<0,3*	4,39	35,03	54,88	47,55	29,3	20,59	8,87	5,41	1,91	0,85
6. R.P.	95,0	<0,3*	7,42	32,3	30,13	28,8	26,46	19,68	8,77	5,71	1,18	0,73
7. G.R.	89,0	<0,3*	17,55	41,7	39,03	34,84	24,54	13,35	5,92	2,53	0,64	<0,3*
8. H.S.	83,9	<0,3*	16,42	50,46	48,42	41,47	29,48	19,18	10,16	7,55	2,88	1,37
Mittelwert	77,5	<0,3*	9,67	34,27	39,67	38,63	27,89	19,81	9,3	5,44	1,73	0,89
SD	±10,9	0	±5,8	±10,8	± 9,5	± 6,45	± 4,4	± 6,6	±2,8	±1,8	±0,7	±0,3

*Die untere Nachweisgrenze beträgt : 0,3 mg/l
Zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes benutzt : 0,15 mg/l

Tabelle 13 Serumkonzentrationen von CEPHALEXIN bei 8 nüchternen Patienten mit Leberzirrhose ohne Shunt nach oraler Gabe von 1000 mg Cefalexin , bezogen auf 70 kg Körpergewicht.

PATIENT	GEWICHT (kg)	Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten (min)									
		leer	15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'
1. A.A-S.	46,5	<0,3*	12,3	25,9	36,8	39,6	41,1	35,6	27,1	15,1	5,82	3,1
2. M.I.	65,4	<0,3*	11,8	28,1	33,8	31,4	26,4	20,9	8,59	4,39	1,28	0,3*
3. A.P.	84,5	<0,3*	2,23	9,42	20,1	26,1	28,0	17,1	7,0	4,03	1,04	0,36
4. H.G.	89,7	<0,3*	20,3	41,6	40,9	34,8	21,9	16,1	8,31	3,8	1,49	0,45
5. H.S.	114,7	<0,3*	4,47	11,0	29,4	30,2	21,4	14,8	5,83	3,13	1,26	<0,3*
6. K.B.	101,0	<0,3*	1,11	12,6	22,8	26,7	24,6	20,9	11,5	7,04	2,11	0,81
Mittelwert	83,6	<0,3*	8,7	21,44	30,63	31,47	27,23	20,9	11,37	6,25	2,17	0,79
SD	±24,6	0	±7,4	±12,7	± 8,1	± 5,1	± 7,3	± 7,6	± 7,9	±4,5	±1,8	±1,2

*Die untere Nachweisgrenze beträgt : 0,3 mg/l
Zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes benutzt : 0,15 mg/l

Tabelle 14 Serumkonzentrationen von CEPHALEXIN bei 6 nüchternen Patienten mit Leberzirrhose im Zustand nach porto-kavaler Shunt-Operation nach oraler Gabe von 1000 mg CEPHALEXIN - MONOHYDRAT . (in mg/l)

PATIENT	GEWICHT (kg)	leer	Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten (min) 15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'
1. A.A-S.	46,5	<0,3*	8,17	17,2	24,45	26,31	27,3	23,65	18,0	10,0	3,87	2,06
2. M.I.	65,4	<0,3*	11,0	26,25	31,58	29,34	24,67	19,53	8,0	4,1	1,2	<0,3*
3. A.P.	84,5	<0,3*	2,69	11,37	24,26	31,51	33,8	20,64	8,45	4,86	1,26	0,43
4. H.G.	89,7	<0,3*	26,0	53,31	52,41	44,59	28,06	20,63	10,65	4,87	1,91	0,58
5. H.S.	114,7	<0,3*	7,32	18,0	48,17	49,48	35,07	24,25	9,55	5,13	2,06	<0,3*
6. K.B.	101,0	<0,3*	1,6	18,18	32,9	38,52	35,49	30,16	16,45	10,16	3,04	1,17
Mittelwert	83,6	<0,3*	9,47	24,06	35,63	36,63	30,73	23,14	11,86	6,53	2,22	0,76
SD	±24,6	0	±8,8	±15,1	±12,0	± 9,1	± 4,6	± 3,9	±4,3	±2,8	±1,1	±0,7

*Die untere Nachweisgrenze beträgt : 0,3 mg/l
Zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes benutzt : 0,15 mg/l

Tabelle 15 Serumkonzentrationen von CEPHALEXIN bei 6 nüchternen Patienten mit Leberzirrhose im Zustand nach porto-kavaler Shunt-Operation nach oraler Gabe von 1000 mg CEPHALEXIN - MONOHYDRAT , bezogen auf 70 kg Körpergewicht (in mg/l).

PATIENT	GEWICHT		Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten (min)											
	(kg)	n.Inj.	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'
1. E.K.	94,5	129,3	101,9	95,2	83,0	73,3	64,9	56,2	43,5	34,6	28,8	22,7	15,3	14,2
2. E.M.	65,0	119,6	92,8	80,1	62,9	51,9	41,9	36,7	22,7	19,4	10,9	7,4	2,4	0,5
3. P.W.	73,6	3033,0	-	100,8	88,6	68,0	60,4	60,8	33,8	25,8	17,4	7,5	6,0	4,8
4. H.V.	70,0	101,5	92,2	76,6	73,1	55,6	52,4	35,4	20,8	17,5	8,3	4,6	1,4	0,8
5. C.F.	85,5	210,2	142,5	111,8	94,1	75,8	70,5	66,5	58,4	52,7	43,0	40,9	27,2	16,8
6. K.T.	58,2	2701,0	147,9	122,3	98,7	98,7	62,7	47,7	31,3	22,4	11,1	8,0	4,0	0,6
7. W.L.	75,2	244,9	169,4	141,6	129,5	112,2	95,9	80,3	63,5	55,2	38,4	30,1	18,3	8,8
8. W.H.	66,3	138,2	7988,5*	203,9*	81,0	60,0	47,7	39,8	36,7	27,0	20,6	13,6	6,5	3,3
9. R.L.	70,0	285,0	165,8	121,1	101,6	84,9	74,4	63,6	53,6	44,5	35,5	23,5	15,8	10,3
MW	73,1	-**	130,4	106,2	90,3	75,6	63,4	54,1	40,5	33,2	23,8	17,6	10,8	6,7
SD	±11,0	-**	± 33,9	± 22,3	±19,2	±20,1	±16,1	±15,3	±15,3	±14,3	±13,0	±12,5	± 8,8	±6,1
Median	70,0	210,2	145,2	111,8	88,6	73,3	62,7	56,2	36,7	34,6	20,6	13,6	6,5	4,8

*Diese Konzentrationen wurden nicht in die Mittelwertbildung einbezogen

**Wegen enormer Streuung der Einzelwerte wurde in dieser Spalte kein Mittelwert gebildet

Tabelle 16 Serumkonzentrationen von CEFOTAXIM bei 9 nüchternen Patienten mit Leberzirrhose nach Kurzinfusion über 10 Minuten von 2,0 g CEFOTAXIM (in mg/l). Konzentrationsbestimmung mittels HPLC.

PATIENT	GEWICHT (kg)	n.Inj.	Serumkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeiten (min) 5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'
1. E.K.	94,5	6,2	7,7	7,1	6,7	5,2	5,2	5,4	5,7	5,4	4,8	4,1	4,0	4,2
2. E.M.	65,0	4,6	3,1	2,5	3,0	2,6	3,1	3,2	2,8	2,8	2,1	2,1	1,6	1,5
3. P.W.	73,6	121,9	-	8,6	21,4	10,4	4,6	7,9	5,7	5,7	5,7	1,4	1,3	0
4. H.V.	70,0	2,4	4,0	3,8	2,5	4,1	3,2	3,1	1,2	1,6	1,8	0	0	0
5. C.F.	85,5	12,3	6,7	5,6	2,2	2,0	5,3	2,1	2,6	2,4	3,4	2,2	3,7	3,2
6. K.T.	58,2	103,3	15,2	6,8	10,1	9,7	9,0	7,8	8,5	6,4	6,4	4,7	2,5	1,2
7. W.L.	75,2	19,3	14,1	11,0	10,2	7,1	7,8	10,3	11,0	7,6	8,4	7,5	4,1	3,1
8. W.H.	66,3	4,7	212,4*	11,2	3,7	5,5	4,8	11,2	7,4	7,6	6,9	5,4	6,9	6,0
9. R.L.	70,0	14,7	8,9	8,5	7,2	7,7	8,0	5,4	6,5	7,8	8,7	7,6	6,7	6,5
MW	73,1	-**	8,5	6,7	7,4	6,0	5,7	6,3	5,7	5,3	5,4	3,9	3,4	2,9
SD	±11,0	-**	±4,7	±2,8	±6,1	±2,9	±2,1	±3,2	±3,1	±2,4	±2,5	±2,7	±2,4	±2,4
Median	70,0	12,3	8,3	7,1	6,7	5,5	5,2	5,4	5,7	5,7	5,7	4,1	3,7	3,1

*Diese Konzentrationen wurden nicht in die Mittelwertbildung einbezogen

**Wegen enormer Streuung der Einzelwerte wurde in dieser Spalte kein Mittelwert gebildet

Tabelle 17 Serumkonzentrationen von DESACETYL -CEFOTAXIM (DACM) bei 9 nüchternen Patienten mit Leberzirrhose nach Kurzinfusion über 10 Minuten von 2,0 g CEFOTAXIM (in mg/l). Konzentrationsbestimmung mittels HPLC.(in mg/l)

PATIENT	leer (mg/l)	0 - 6 h Vol. (ml)	0 - 6 h Konz. (mg/l)	0 - 6 h Aussch. (mg)	6 - 12 h Vol. (ml)	6 - 12 h Konz. (mg/l)	6 - 12 h Aussch. (mg)	12 - 24 h Vol. (ml)	12 - 24 h Konz. (mg/l)	12 - 24 h Aussch. (mg)	0 - 24 h Aussch. - Gesamt (mg)	0 - 24 h Aussch. - Gesamt (% der Dosis)
1. E.B.	<0,03*	125	1320	165	180	191	34,4	480	10,3	4,9	204,3	40,9
2. H.I.	<0,03*	50	2560	128	140	855	119,7	380	5,6	2,1	246,5	49,3
3. D.S.	<0,03*	150	1020	153	270	30,2	8,2	230	4,0	0,9	162,1	32,4
4. H.H.	<0,03*	190	533	101,3	280	509	142,5	435	6,3	2,7	249,8	50,0
5. K.L.	<0,03*	105	1030	108,2	250	135	33,8	350	9,4	3,3	145,3	29,0
6. R.P.	<0,03*	895	385	344,6	345	41,8	14,4	1760	1,8	3,2	362,2	72,4
7. G.R.	<0,03*	260	1070	278,2	170	33,5	5,7	420	3,6	1,5	285,4	57,1
8. H.S.	<0,03*	150	1620	243	600	63,4	38,1	720	4,1	3,0	284,1	56,8
Mittelwert			1192	190,2		232,2	49,6		5,6	2,7	242,5	48,5
SD			± 679	± 88,6		±298	±52,2		±2,9	±1,2	± 71,0	±14,2
Median $\tilde{X}$				159,0			34,1			2,9	196,0	39,2
Aussch. der Dosis (%)				38,0			9,9			0,6		48,5

*Untere Nachweisgrenze : 0,03 mg/l

Tabelle 18 Urinausscheidungen von AMOXICILLIN nach oraler Gabe von 500 mg AMOXICILLIN - TRIHYDRAT bei 8 patienten mit Leberzirrhose ohne Shunt-Operation (in mg/l).

PATIENT		0 - 6 h			6 - 12 h			12 - 24 h			0 - 24 h	
	leer (mg/l)	Vol. (ml)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Vol. (ml)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Vol. (ml)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Aussch. - Gesamt (mg)	(% der Dosis)
1. A.A-S.	<0,03*	115	1380	158,7	155	294	45,6	1250	10,7	13,4	217,7	43,5
2. M.I.	<0,03*	115	2060	236,9	210	91,3	19,2	825	2,9	2,4	258,5	51,7
3. E.F.	<0,03*	235	971	228,2	590	81	47,8	1825	3,9	7,2	283,2	56,6
4. H.G.	<0,03*	95	2600	247,0	450	112	50,4	480	3,4	1,6	299,0	59,8
5. K.B.	<0,03*	180	1130	203,4	280	251	70,3	480	7,2	3,5	277,2	55,4
Mittelwert			1628	214,8		166	46,7		5,6	5,6	267,1	53,4
SD			± 684	± 35,3		± 99	±18,2		±3,3	±4,9	± 31,2	± 6,2
Median $\tilde{X}$				228,2			47,8			3,5	279,5	55,9
Aussch. der Dosis (%)				43,0			9,3			1,1		53,4

*Untere Nachweisgrenze : 0,03 mg/l

Tabelle 19 Urinausscheidungen von AMOXICILLIN nach oraler Gabe von 500 mg AMOXICILLIN - TRIHYDRAT bei 5 Patienten mit Leberzirrhose im Zustand nach porto-kavaler Shunt-Operation (in mg/l).

PATIENT	leer	0 - 6 h			6 - 12 h			12 - 24 h			0 - 24 h	
		Vol.	Konz.	Aussch.	Vol.	Konz.	Aussch.	Vol.	Konz.	Aussch.	Aussch. - Gesamt	
	(mg/l)	(ml)	(mg/l)	(mg)	(ml)	(mg/l)	(mg)	(ml)	(mg/l)	(mg)	(mg)	(% der Dosis)
1. E.B.	<0,3*	180	5360	964,8	110	300	33	375	22,1	8,3	1006,1	100,6
2. W.G.	<0,3*	190	3720	706,8	390	99,7	38,9	760	3,5	2,7	748,4	74,8
3. H.H.	<0,3*	—**	—**	—**	—**	—**	—**	—**	—**	—**	—**	—**
4. H.K.	<0,3*	600	1500	900	450	275	123,8	490	9,3	4,6	1028,4	102,8
5. K.L.	<0,3*	225	3590	807,8	270	490	132,3	510	25,2	12,9	953,0	95,3
6. R.P.	<0,3*	405	1970	797,9	400	276	110,4	970	10,2	9,9	918,2	91,8
7. G.R.	<0,3*	330	3000	990	275	62,4	17,2	330	9,9	3,3	1010.7	101,1
8. H.S.	<0,3*	90	8110	729,9	1450	36,1	52,4	850	164	139,4	921,7	92,2
Mittelwert				842,4			72,5			25,9	940,8	94,1
SD				±111,3			±48,0			±50,3	± 95,6	± 9,6
Median $\tilde{X}$				807,8			52,4			8,3	868,5	
Aussch. der Dosis (%)				84,2			7,3			2,6	94,1	

*Untere Nachweisgrenze : 0,3 mg/l

**Nicht berechnet,da Proband falsch gesammelt hat

Tabelle 20 Urinausscheidungen von CEPHALEXIN nach oraler Gabe von 1000 mg CEPHALEXIN ⊥ MONOHYDRAT bei 8 Patienten mit Leberzirrhose ohne Shunt-Operation (in mg/l).

PATIENT	leer (mg/l)	0 - 6 h Vol. (ml)	0 - 6 h Konz. (mg/l)	0 - 6 h Aussch. (mg)	6 - 12 h Vol. (ml)	6 - 12 h Konz. (mg/l)	6 - 12 h Aussch. (mg)	12 - 24 h Vol. (ml)	12 - 24 h Konz. (mg/l)	12 - 24 h Aussch. (mg)	0 - 24 h Aussch. - Gesamt (mg)	0 - 24 h Aussch. - Gesamt (% der Dosis)
1. A.A-S.	<0,3*	155	3800	589	80	256	20,5	610	32,6	19,9	629,4	62,9
2. M.I.	<0,3*	115	7060	811,9	320	350	112	925	5,0	4,6	928,5	92,8
3. A.P.	<0,3*	185	3940	728,9	130	295,5	38,4	490	8,8	4,3	771,6	77,2
4. H.G.	<0,3*	275	3700	1017,5	770	52,5	40,4	1800	4,6	8,3	1066,2	106,6
5. H.S.	<0,3*	225	2780	625,5	940	100	94	1685	2,8	4,8	724,3	72,4
6. K.B.	<0,3*	170	4490	763,3	230	316	72,7	550	12,5	6,9	842,9	84,3
Mittelwert			4295	756,0		228,3	63,0		11,0	8,1	827,1	82,7
SD			±1463	±153,1		±122,6	±35,7		±11,1	±6,0	±155,2	±15,5
Median $\tilde{X}$				746,1			56,6			5,9	808,6	80,9
Aussch. der Dosis (%)				75,6			6,3			0,8		82,7

*Untere Nachweisgrenze : 0,3 mg/l

Tabelle 21 Urinausscheidungen von CEPHALEXIN nach oraler Gabe von 1000 mg CEPHALEXIN bei 6 Patienten mit Leberzirrhose im Zustand nach porto-Kavaler Shunt-Operation (in mg/l).

PATIENT	0 - 4 h		4 - 8 h		8 - 12 h		12 - 24 h		0 - 24 h	
	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Aussch. - Gesamt (mg)	(% d. Dosis)
1. E.K.										
Vol.(ml)	375		350		90		150			
CTX	2732	1024,5	527,1	184,8	338,3	30,5	67,8	10,2	1249,9	62,51
DACM	501,5	188,1	235,5	82,4	306,1	27,6	193,2	29,0	327,0	16,35
UP 1+2	34,1	12,0	22,6	7,9	30,7	2,8	44,0	6,6	29,3	1,47
SUMME		1224,6		275,1		60,9		45,8	1606,2	80,31
2. E.M.										
Vol.(ml)	170		190		145		530			
CTX	5803	986,5	714,7	135,8	94,9	13,8	11,8	6,2	1142,3	57,11
DACM	1128	191,8	242,3	46,0	110,3	16,0	37,5	19,9	273,7	13,70
UP 1+2	453,5	77,1	145,7	27,7	0,11	0,02	0	0	104,8	5,24
SUMME		1255,4		209,5		29,82		26,1	1520,8	76,04
3. P.W.										
Vol.(ml)	60		510		520		1145			
CTX	21362,5	1281,8	350,3	178,7	15,7	8,2	2,5	2,9	1471,5	73,57
DACM	3858,5	231,5	145,9	74,4	62,1	32,3	4,5	5,1	343,3	17,16
UP 1+2	381,1	22,9	38,0	19,4	68,9	35,8	43,3	49,5	127,6	6,38
SUMME		1536,2		272,5		76,3		57,5	1942,4	97,11

Tabelle 22 Urinausscheidung von CEFOTAXIM (2,0 g i.v.) bei Patienten mit Leberzirrhose

PATIENT	0 - 4 h		4 - 8 h		8 - 12 h		12 - 24 h		0 - 24 h	
	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Aussch. - Gesamt (mg)	(% d. Dosis)
4. H.V.										
Vol.(ml)	120		90		160		330			
CTX	12031,5	1443,8	-	-	207,9	33,3	4,5	1,5	1478,5	73,85
DACM	2146,7	257,6	-	-	214,8	34,4	38,6	12,7	304,7	15,24
UP 1+2	197,7	23,7	-	-	0	0	0	0	23,7	1,19
SUMME		1725,1		-		67,7		14,2	1806,9	90,35
5. C.F.										
Vol.(ml)	190		210		420		935			
CTX	1812,2	344,3	829,2	174,1	341,0	143,2	178,3	166,7	828,3	41,42
DACM	530,6	100,8	311,4	65,4	239,3	100,5	191,6	179,1	445,8	22,29
UP 1+2	67,3	12,8	62,3	13,1	49,1	20,6	85,2	79,6	126,1	6,30
SUMME		457,9		252,6		264,3		425,4	1400,2	70,00
6. K.T.										
Vol.(ml)	100		520		90		530			
CTX	8458,5	845,9	176,2	91,6	122,3	11,0	7,0	3,7	952,2	47,60
DACM	1840	184,0	90,7	47,2	244,0	22,0	30,2	16,0	269,1	13,50
UP 1+2	37,7	3,8	0	0	37,0	3,3	7,2	3,8	10,9	0,55
SUMME		1033,7		138,8		36,3		23,5	1232,2	61,62

Tabelle 23 Urinausscheidung von CEFOTAXIM (2,0 g i.v.) bei Patienten mit Leberzirrhose

PATIENT	0 - 4 h		4 - 8 h		8 - 12 h		12 - 24 h		0 - 24 h	
	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Konz. (mg/l)	Aussch. (mg)	Aussch. - Gesamt (mg)	(% d. Dosis)
7. R.L.										
Vol.(ml)	170		100		25		150			
CTX	5662,7	962,7	616,7	61,7	342,8	8,6	103,5	15,5	1048,4	52,42
DACM	1157,5	196,8	256,7	25,7	270,8	6,8	275,8	41,4	270,6	13,53
UP 1+2	226,3	38,5	92,0	9,2	82,7	2,1	139,6	20,9	70,7	3,53
SUMME		1198,0		96,6		17,5		77,8	1389,7	69,48
8. W.H.										
Vol.(ml)	780		130		225		600			
CTX	1565,3	1220,9	1227,1	159,5	272,2	61,3	43,4	26,0	1467,7	73,38
DACM	793,8	619,2	250,5	32,6	268,5	60,4	158,5	95,1	807,3	40,36
UP 1+2	65,7	51,2	0	0	13,1	2,9	13,7	8,2	62,4	3,12
SUMME		1891,3		192,1		124,6		129,3	2337,4	116,86
9. W.L.										
Vol.(ml)	350		730		375		1360			
CTX	3643,7	1275,3	440,0	321,2	131,1	49,1	31,7	43,0	1688,5	84,42
DACM	692,7	242,5	145,6	106,3	96,9	36,3	59,1	80,3	465,4	23,27
UP 1+2	79,3	27,4	7,3	5,3	0,2	0,1	12,6	17,1	50,3	2,51
SUMME		1545,2		432,8		85,5		140,4	2204,2	110,21

Tabelle 24 Urinausscheidung von CEFOTAXIM (2,0 g i.v.) bei Patienten mit Leberzirrhose

PATIENTEN GESAMT N = 9	0 - 4 h Konz. (mg/l)	0 - 4 h Aussch. (mg)	4 - 8 h Konz. (mg/l)	4 - 8 h Aussch. (mg)	8 - 12 h Konz. (mg/l)	8 - 12 h Aussch. (mg)	12 - 24 h Konz. (mg/l)	12 - 24 h Aussch. (mg)	0 - 24 h Aussch. - Gesamt (mg)	(% d. Dosis)
CTX	7007,9	1042,9	610,2	163,4	207,4	39,9	50,1	30,6	1258,6	62,93
DACM	1405,5	245,8	209,8	60,0	201,4	37,4	109,9	53,2	389,7	19,48
UP 1+2	171,4	29,9	46,0	10,3	31,3	7,5	38,4	20,6	67,3	3,37
Gesamt		1318,6		233,8		84,8		104,4	1715,6	85,78
± SD		± 424,5		±102,4		±74,7		±128,5	± 383,1	±19,15
Aussch. der Dosis (%)		65,9		11,7		4,2		5,2		

Tabelle 25 Mittelwerte der Urinausscheidungen bei neun Patienten mit Leberzirrhose (s. Tab.22-24) von CTX, DACM, UP 1+2 nach i.v. - Gabe von 2,0 g CEFOTAXIM (10 min. Kurzinfusion)

PATIENT	Y_0 (mg/l)	K_a (min^{-1})	Y_{max} (mg/l)	T_{max} (min)	K_{13} (min^{-1})	HWZB (min)	HWZA (min)	AUC (h·mg/l)	K_{12}	K_{21}	lag-time (min)
1. E.B.	66,0	0,025	7,4	76,8	0,016	73,9	26,7	23,9	0,0041	0,015	12,9
2. H.I.	90,0	0,025	6,6	127,7	0,019	69,3	13,4	18,1	0,0156	0,027	10,1
3. D.S.	79,6	0,025	10,5	89,7	0,015	79,0	25,7	37,1	0,0049	0,016	17,8
4. H.H.	79,0	0,023	6,1	104,2	0,017	77,4	27,3	22,4	0,0041	0,014	23,2
5. K.L.	77,1	0,023	6,2	117,9	0,016	74,5	22,3	23,2	0,0063	0,018	14,4
6. R.P.	50,4	0,026	9,5	54,4	0,014	69,8	35,5	26,5	0,0016	0,014	0,0
7. G.R.	65,1	0,026	9,8	62,6	0,017	155,1	40,1	22,9	0,0004	0,005	14,7
8. H.S.	129,8	0,025	10,2	117,4	0,017	89,1	23,6	41,1	0,0067	0,013	20,8
MW	79,6	0,025	8,3	93,8	0,016	86,0	26,8	26,9	0,0055	0,015	16,3
SD	±23,6	±0,001	±1,9	±27,3	±0,002	±28,6	± 8,1	± 8,0	±0,0046	±0,006	± 4,6
		=1,5 h^{-1}			=0,98 h^{-1}						

Tabelle 26 Pharmakokinetische Parameter von AMOXICILLIN bei acht nüchternen Patienten mit Leberzirrhose nach oraler Gabe von 500 mg AMOXICILLIN (ohne Shunt-Operation).

PATIENT	Y_0 (mg/l)	K_a (min^{-1})	Y_{max} (mg/l)	T_{max} (min)	K_{13} (min^{-1})	MWZB (min)	MWZA (min)	AUC (h·mg/l)	K_{12}	K_{21}	lag-time (min)
1. A.A-S.	46,0	0,008	5,0	153,6	0,006	105,2	112,2	31,5	0,0000	0,0066	14,8
2. M.I.	104,0	0,025	7,7	110,6	0,018	69,3	20,4	26,6	0,0071	0,0188	12,1
3. E.F.	72,9	0,026	14,1	65,9	0,014	75,3	34,6	39,9	0,0021	0,0131	12,2
4. H.G.	22,0	0,044	12,2	74,6	0,008	78,7	86,0	36,4	0,0000	0,0086	27,9
5. K.B.	313,1	0,059	4,7	215,2	0,042	93,9	11,2	36,7	0,0166	0,0110	15,2
MW	111,6	0,033	8,7	124,0	0,018	84,5	52,9	34,2	0,0051	0,0116	16,4
SD	±116,7	±0,02	±4,3	± 61,6	±0,014	±14,7	±44,0	± 5,2	±0,0070	±0,0047	± 6,6
		≈1,98 h^{-1}			≈1,08 h^{-1}						

Tabelle 27 Pharmakokinetische Parameter von AMOXICILLIN bei fünf nüchternen Patienten mit Leberzirrhose im Zustand nach porto-kavaler Shunt-Operation nach oraler Gabe von 500 mg AMOXICILLIN.

PATIENT	Y_0 (mg/l)	K_a (min^{-1})	Y_{max} (mg/l)	T_{max} (min)	K_{13} (min^{-1})	HWZB (min)	HWZA (min)	AUC (h·mg/l)	K_{12}	K_{21}	lag-time (min)
1. A.A-S.	143,1	0,050	28,4	66,4	0,016	102,2	9,6	99,7	0,032	0,030	2,6
2. M.I.	81,9	0,038	31,3	52,2	0,013	55,0	54,1	71,3	0,000	0,013	8,7
3. A.P.	179,3	0,044	28,8	68,9	0,021	61,0	10,5	72,5	0,021	0,035	10,1
4. H.G.	144,2	0,068	54,7	35,5	0,018	73,7	21,4	99,9	0,007	0,017	9,8
5. H.S.	255,4	0,070	44,3	52,6	0,027	59,7	7,1	96,0	0,040	0,042	9,6
6. K.B.	134,9	0,070	39,8	62,4	0,016	79,5	6,6	105,8	0,041	0,056	19,6
MW	156,5	0,056	37,9	56,3	0,019	71,9	18,2	90,9	0,024	0,032	10,1
SD	± 57,7	±0,014	±10,4	±12,4	±0,005	±17,5	±18,4	±15,0	±0,017	±0,016	± 5,5
		=3,36 h^{-1}			=1,14 h^{-1}						

Tabelle 29 **Pharmakokinetische Parameter von CEPHALEXIN bei sechs nüchternen Patienten mit Leberzirrhose im Zustand nach porto-kavaler Shunt-Operation nach oraler Gabe von 1000 mg CEPHALEXIN.**

PATIENT	Y_0 (mg/l)	HWZA (min)	HWZB (min)	V_{dss} (l/100kg)	$V_{d\ Area}$ (l/100kg)	AUC_A (h·mg/l)	AUC_B (h·mg/l)	AUC_{tot} (h·mg/l)	Cl_{tot} (ml/min)	Cl_{ren} (ml/min)	Cl_{met} (ml/min)
1. E.K.	148,4	27,9	210,0	22,36	25,32	53,8	344,9	398,8	83,6	52,2	31,4
2. E.M.	97,2	13,9	81,5	30,76	34,89	16,1	96,3	112,4	296,6	169,3	127,3
3. P.W.	119,4	48,1	433,2*	46,34	89,23	126,2	107,2	233,5	142,8	105,0	37,8
4. H.V.	100,6	23,9	69,3	24,56	29,50	28,9	84,2	113,1	294,8	-	-
5. C.F.	212,1	8,5	245,8	19,82	20,68	24,5	547,2	571,7	58,3	24,1	34,2
6. K.T.	132,5	27,2	113,6	24,20	38,06	68,7	74,9	143,6	232,1	110,4	121,7
7. W.L.	191,3	21,6	157,5	16,52	18,50	50,1	360,2	410,3	81,2	68,6	12,6
8. W.H.	170,6	9,1	115,5	27,04	31,09	25,3	153,4	178,6	186,6	136,8	49,8
9. R.L.	178,9	13,3	165,0	22,04	24,36	33,7	292,1	325,8	102,3	53,6	48,7
MW ($\bar{X}$)	150,1	21,5	144,8	25,96	34,63	47,5	228,9	276,4	164,3	90,0	57,9
SD	± 40,8	±12,4	± 61,6	± 8,66	±21,44	±33,9	±165,4	±160,1	± 92,6	±48,8	±42,7
Median($\tilde{X}$)	148,4	21,6	157,5	24,20	29,50	33,7	153,4	233,5	142,8	86,8	43,3
Bereich	(97,2-212,1)	(8,5-48,1)	(69,3-433,2)	(16,52-46,34)	(18,50-89,23)	(16,1-126,2)	(74,9-547,2)	(112,4-571,7)	(58,3-296,6)	(24,1-169,3)	(12,6-127,3)

*Dieser Wert wurde bei der Mittelwertbildung nicht berücksichtigt

Tabelle 30 Pharmakokinetische Parameter von CEFOTAXIM nach i.v. - Gabe von 2,0 g CEFOTAXIM bei neun Patienten mit Leberzirrhose

PATIENT	Y_0 (mg/l)	HWZA (min)	HWZB (min)	V_{dss} (l/100kg)	V_d Area (l/100kg)	AUC_{tot} (h·mg/l)	Cl_{tot} (ml/min)	Cl_{ren} (ml/min)
1. E.K.	12,1	7,9	618,9	252,7	254,4	116,9	284,9	46,6
2. E.M.	4,3	1,1	525,1	713,2	713,9	35,4	942,4	128,9
3. P.W.	16,3	38,1	202,7	201,3	249,7	39,0	853,9	146,6
4. H.V.	4,1	90,0	90,8	488,9	490,3	8,9	3740,7	569,9
5. C.F.	14,3	4,5	1414,6	550,9	556,2	122,3	272,5	60,7
6. K.T.	10,1	31,8	597,5	310,7	321,4	89,4	372,8	50,2
7. W.L.	18,9	6,2	8664,4	218,9	219,2	1901,2	17,5	4,1
8. W.H.	6,4	1,2	-	326,3	326,3	5107,2	6,5	2,6
9. R.L.	2,9	6,8	0,7	695,8	0,0	0,5	70620,3	9595,7
MW ($\bar{X}$)	9,9*	20,8*	5196,9*	417,6*	347,9*	824,5*	8567,9*	1178,4*
SD	±5,9*	±29,2*	-	±200,2*	±210,6*	±1718,2*	±23298,2*	±3161,3*
Median($\tilde{X}$)	10,1	6,8	597,5	326,3	321,4	89,4	372,8	60,7
Bereich	(2,9-18,9)	(1,1-90,0)	(0,7-8664,4)	(201,3-713,2)	(0,0-713,9)	(0,47-5107,2)	(6,5-70620,3)	(2,6-9595,7)

*Als Ergebnisse wurden nur Medianwerte berücksichtigt

Tabelle 31 Pharmakokinetische Parameter von DESACETYL-CEFOTAXIM nach i.v. - Gabe von 2,0 g CEFOTAXIM bei neun Patienten mit Leberzirrhose

PATIENT	GEWICHT (kg)	AMOXICILLIN (mg/l)	CEFALEXIN (mg/l)
1. E.B.	62,0	9,4 (8,35)	42,4 (37,6)
2. H.I.	67,5	8,4 (8,1)	
3. D.S.	51,5	14,2 (10,5)	
4. H.H.	72,3	5,8 (6,03)	33,2 (34,6)
5. K.L.	74,3	5,4 (5,7)	51,7 (54,9)
6. R.P.	95,0	7,3 (9,9)	23,8 (32,3)
7. G.R.	88,0	8,6 (10,8)	32,8 (41,7)
8. H.S.	83,9	7,3 (8,8)	42,1 (50,5)
9. W.G.	69,0		45,4 (44,8)
10. H.K.	74,0		41,1 (43,5)
11. A.A-S.	46,0	11,2 (7,4)	41,1 (27,3)
12. M.I.	67,0	8,9 (8,5)	33,8 (31,6)
13. E.F.	70,3	15,1 (15,2)	
14. A.P.	84,5		28,0 (33,8)
15. H.G.	87,0	11,6 (14,4)	41,6 (53,3)
16. K.B.	101,0	6,5 (9,4)	26,7 (38,5)
17. H.S.	114,7		30,2 (49,5)
Mittelwert	76,9	9,2 (9,5)	36,4 (40,9)
SD	$\pm$17,4	$\pm$3,1 ($\pm$2,8)	$\pm$ 8,3 ($\pm$8,7)

Tabelle 32 : Individuelle Serumspitzenkonzentrationen (in Klammern bezogen auf 70 kg) nach oraler Nüchterngabe von AMOXICILLIN 500 mg und CEFALEXIN 1000 mg.

PATIENT	LAUFENDE MEDIKATION
CEFOTAXIM	
1. E.K.	Aldactone,Lasix
2. E.M.	Human-Albumin i.v.
3. P.W.	keine laufende Medikation
4. H.V.	Bifiteral,Gelusil lac,Gastrozepin
5. C.F.	Lanicor,Osyrol,Sab-Simplex,Bifiteral,Gelusil liquid, Tagamet,Lexotanil
6. K.T.	Vit.-B-Komplex
7. R.L.	Lanicor,Tagamet,Aldactone,Lasix,Gelusil liquid,Bifiteral Human-Albumin i.v.
8. W.H.	Aldactone,Lasix,Gelusil liquid,Codein-Trpf.,Human-Albumin
9. W.L.	Aldactone,Lasix spez.,Bifiteral,Vit.-B-Komplex,Magnorben
AMOXICILLIN UND CEFALEXIN	
10.E.B.	Urbason,Valoron N
11.H.I.	Lanicor
12.D.S.	Bactisubtil,Eunova,Hepagrisevit,Dihydergot,Kobalt-Ferrlecit
13.H.H.	Tagamet,Gelusil-lac
14.K.L.	keine laufende Medikation
15.R.P.	Lasix,Aldactone,Valium 10
16.G.R.	Adelphan-Esidrix,Thiazid-Stada,Essentiale forte,Fenistil
17.H.S.	Spironolactone 100
18.W.G.	Lanicor,Dociton 40,Adelphan-Esidrix,Zyloric 300,Corovliss, Hepabionta comp.,Rowachol-Tropfen
19.H.K.	Hepa-Merz,Benadon
20.A.A-S.	Bifiteral,Novodigal,Spironolactone 100,Fenistil-Trpf.
21.M.I.	Lasix,Spironolacton-ratio,Bifiteral
22.E.F.	Aldactone,Lasix,Novodigal,Diligan,Ferrum Hausmann,Nitro-glyzerinum Compretten
23.A.P.	Bifiteral,Fusid,Gelusil liquid,Novalgin b. Bed.
24.H.G.	Maaloxan,Bifiteral,Moduretik,Anusol,Valium
25.K.B.	Bifiteral,Distraneurin b. Bed.
26.H.S.	Lasix,Aldactone,Bifiteral

Tabelle 37 : Laufende Medikation der Patienten zur Zeit des Versuches.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H. Lode durchgeführt, der mir das Thema überlassen hat und dem ich für die bereitwillige und großzügige Unterstützung besonders danke.

Frau Gisela Dzwillo danke ich sehr herzlich für die umfassende Mithilfe im Labor bei der Durchführung des experimentellen Teils dieser Arbeit.

Für die offene und herzliche Zusammenarbeit bei der Erstellung der Daten mittels der HPLC-Methode bin ich Herrn Prof. Dr. K. Borner sehr dankbar.

Ferner gilt mein Dank Herrn Prof. Dr.-Ing. P. Koeppe und seinen Mitarbeitern für die Mitwirkung bei der Berechnung der pharmakokinetischen Daten, sowie Frau Schmitt für die Beratung bei statistischen Berechnungen.

Für die geduldige und arbeitsaufwendige Hilfe bei der Umsetzung dieser Arbeit bin ich meiner Mutter Christa Ruhnke aus ganzem Herzen dankbar.

Lebenslauf

Am 31.3.1957	in Berlin geboren als zweites Kind des Arztes für Allgemeinmedizin Dr.med.Paul-Josef Ruhnke und seiner Ehefrau Christa Ruhnke geb. Binias
1963 - 1975	Schulzeit in Berlin mit Abitur auf dem Canisius-Kolleg-SJ-Gymnasium in Berlin-Tiergarten
1976 - 1981	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin mit II. Staatsexamen
November 1981	Beginn der vorliegenden Dissertation
1981 - 1982	Praktisches Jahr in Berlin
Oktober 1982	III. medizinisches Staatsexamen, 29. Oktober 1982 Approbation als Arzt

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen